

胃および十二指腸内視鏡的粘膜下層剥離術 を安全に行うためのハイドロゲル

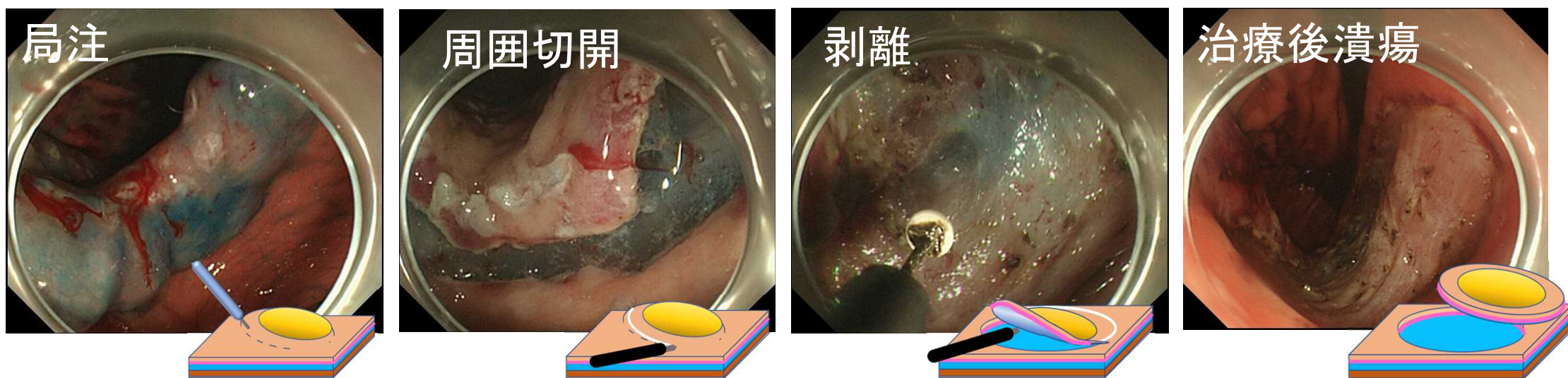
北海道大学病院 光学医療診療部

助教 山本桂子

2022年12月22日

内視鏡的粘膜下層剥離術: ESD

Endoscopic submucosal dissection



内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD)

早期消化管がんを切除する内視鏡治療法であり、外科手術に比して身体的侵襲が少なく、かつ、病変を正確に切除することにより根治に持ち込める画期的な手法として普及してきた。

保険収載: 食道(2008年)、胃・十二指腸(2006年)、大腸(2012年)

ESDの臨床的未解決事項

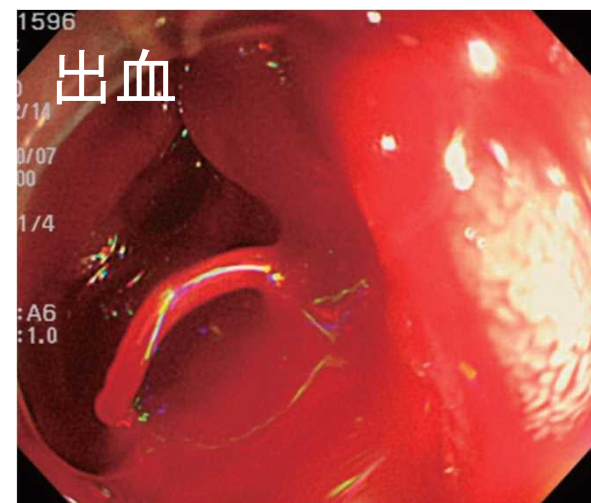
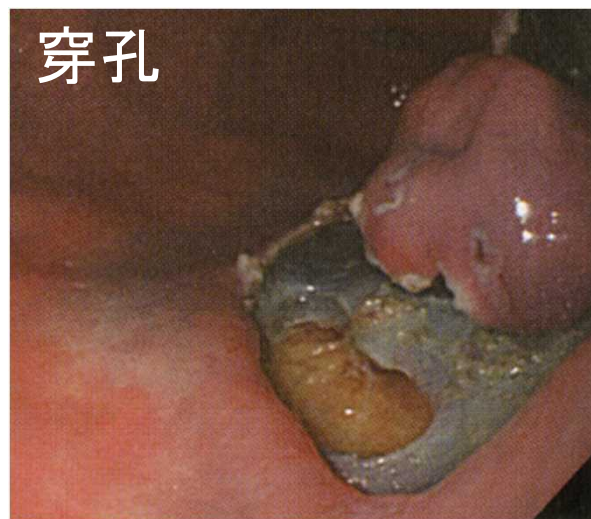
合併症：時に致命的。

穿孔 → 炎症波及（腹膜炎・縦隔炎）
外科的リカバリー、時に致命的

術中の不適切な操作や、剥離時、止血時の熱波及
治療終了後の潰瘍への消化液の暴露⇒遅発性穿孔

出血

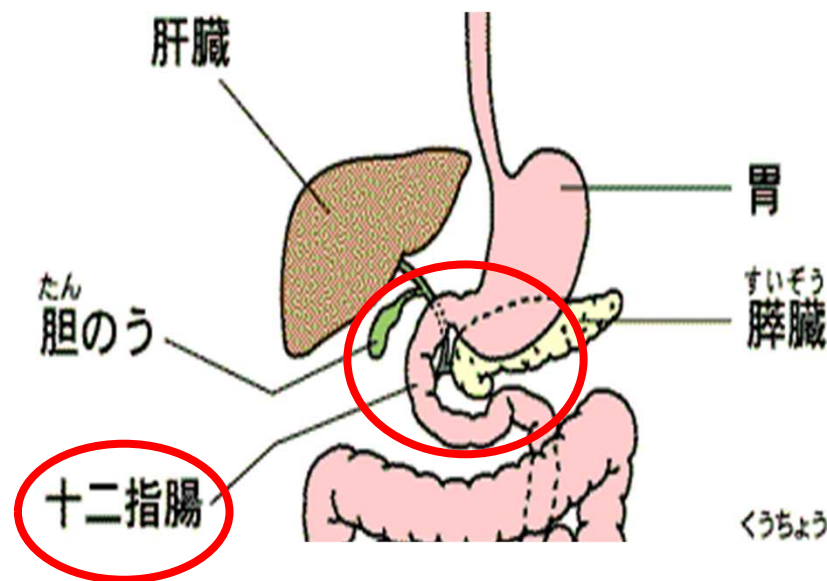
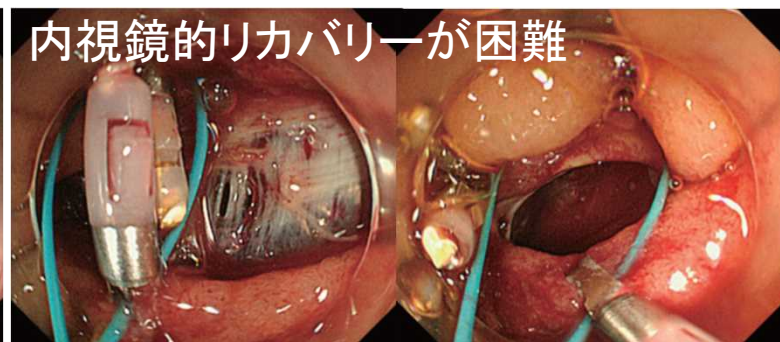
多くは内視鏡的止血が可能だが、
止血処置（焼灼、クリッピング）による穿孔
止血困難なケースも



十二指腸ESD

技術的ハードルが高い(限られた施設)

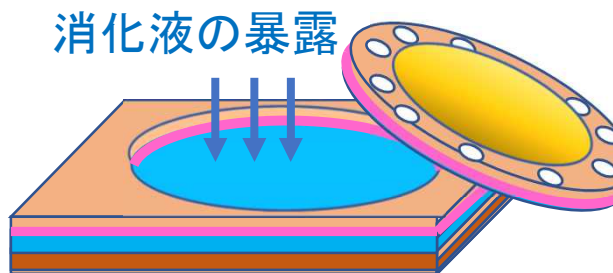
- ・壁が薄い⇒術中穿孔 12.8%(胃: 0-2%)



飯塚ら, 日本消化器内視鏡雑誌; Vol.53(1), Jan. 2011

偶発症リスクが高い

- ・消化酵素を含む膵液の暴露 ⇒ 後出血(4.7%)、遅発穿孔(2.1%)
胃: それぞれ0-5%, 0.1%以下)



←十二指腸の場合は潰瘍を放置しては危険

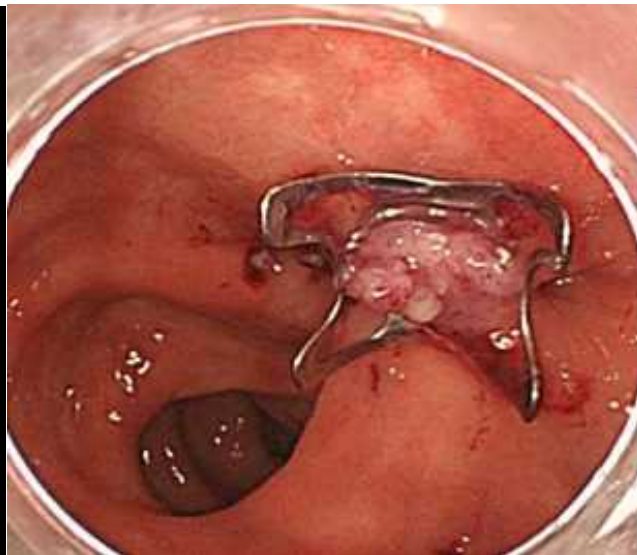
穿孔発生後重篤化リスクが高い

⇒ 外科的切除(膵合併切除)や外科的リカバリーのハードルも高い

十二指腸ESDの潰瘍⇒縫縮 膵液暴露防止



クリップによる縫縮
完全縫縮が困難



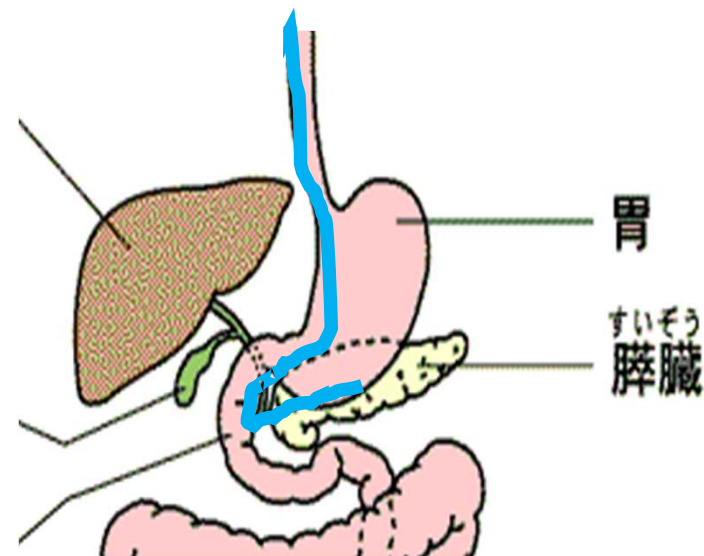
OTSC (Over the scope clip)
高価(一発6万円)

組織欠損部保護用のシート



リリースと固定が困難
脱落の問題

ポリグリコール酸 (PGA) シート (ネオベール®; グンゼ社) と
フィブリン接着剤 (ベリプラスTPコンビセット®; CSLベーリング社)



膵液ドレナージ (ERPBD)

完全縫縮が困難で不十分な場合に施行
直接的な膵液の暴露を予防

- ・長時間のESD後
- ・専門的手技
- ・ERP自体の合併症

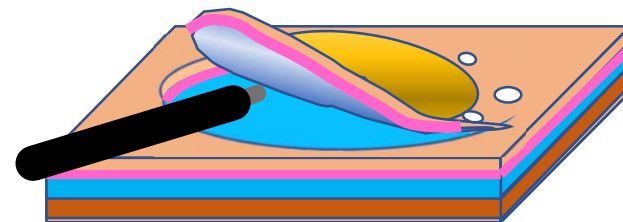
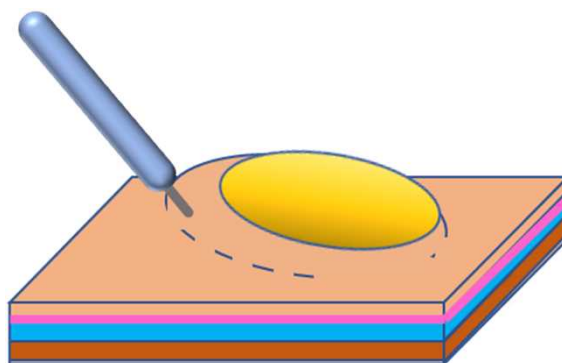
ESD用局注液： 粘膜下層に局注することにより、粘膜を挙上させる

0.6%アルギン酸ナトリウム（リフタルK®）



高分子多糖類・・・粘調な性質

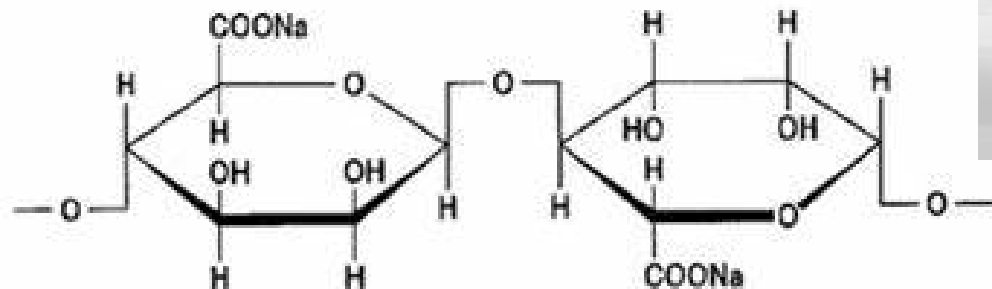
局注局所にとどまり、粘膜の良好な粘膜挙上を促し、
安全な粘膜の切開剥離を可能にする



局注液＝ゾル

時間とともに組織外へ漏出し、効果が減弱

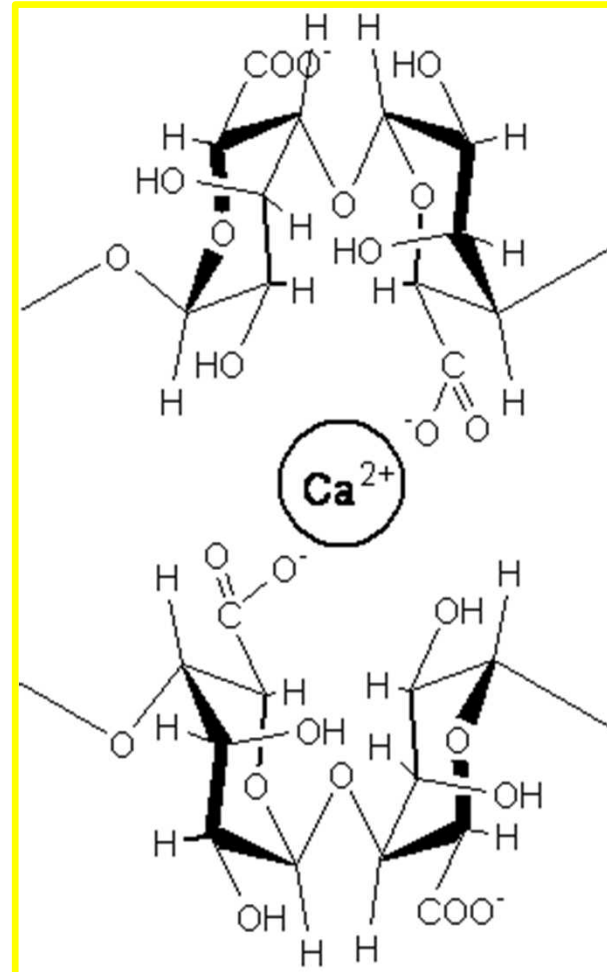
アルギン酸ナトリウム: (Na・C6H7O6)_n



多価力チオン



架橋形成



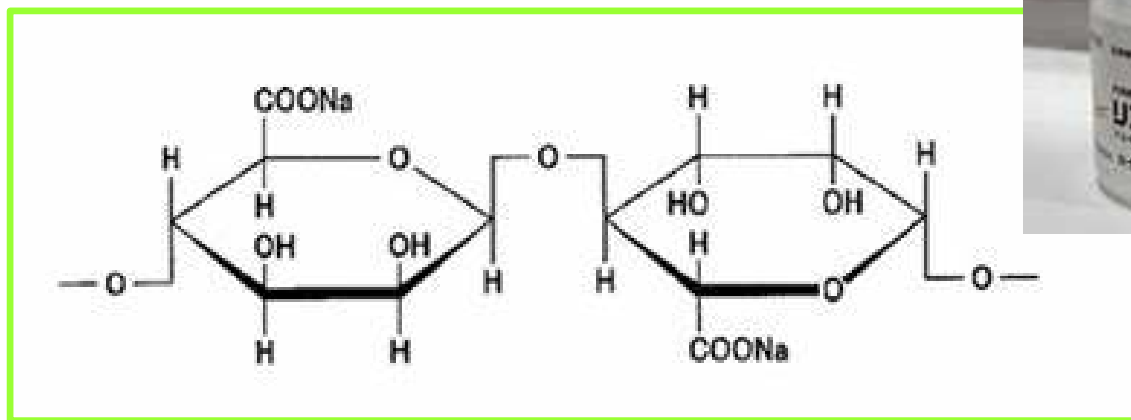
ゲル化 (ハイドロゲル形成)

ゲル化

従来の局注液に新たな機能を持たせ得る性質



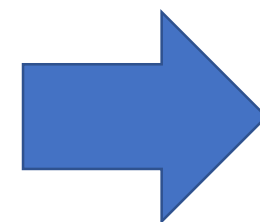
アルギン酸ナトリウム: $(\text{Na} \cdot \text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6)_n$



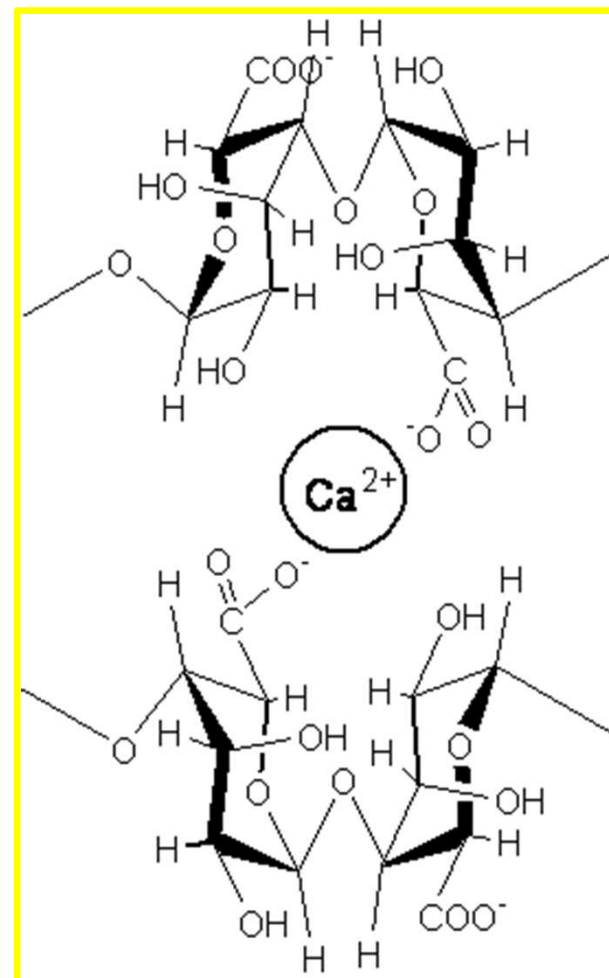
+

Ca^{2+}

多価カチオン



架橋形成



ゲル化
(ハイドロゲル形成)



従来の局注液に新たな機能を持たせ得る性質

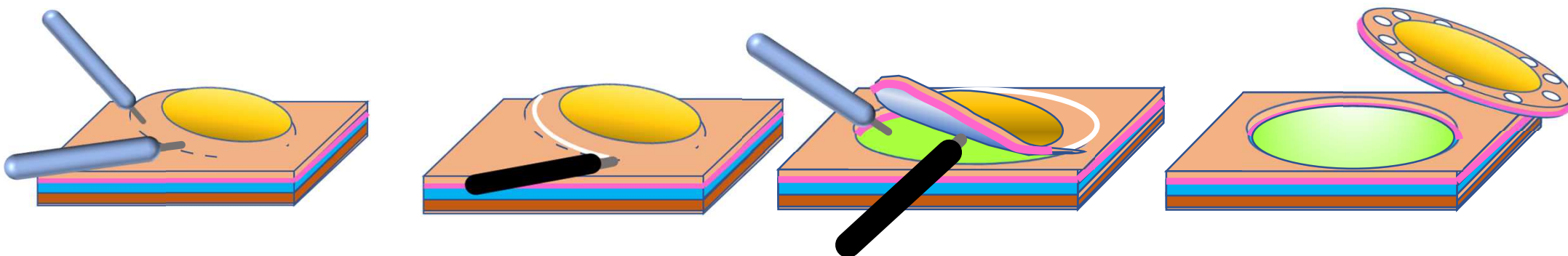
新規ゲル(局注剤)：3つの機能を併せもつハイドロゲル

- ① 局注剤としての機能：強力かつ持続的な粘膜挙上・維持
従来の局注液よりも、剥離時の安全性が確保
- ② 治療終了後の潰瘍保護機能：消化液の暴露を防ぐ
長時間溶解脱落せず、消化液の侵襲を回避する‘蓋’
- ③ 潰瘍治癒促進機能：潰瘍治癒促進剤の配合

高分子、高粘調のゲルは局注針通過不能。
直接供給することはできない。



2剤を局注→体内(粘膜下層)でゲル化



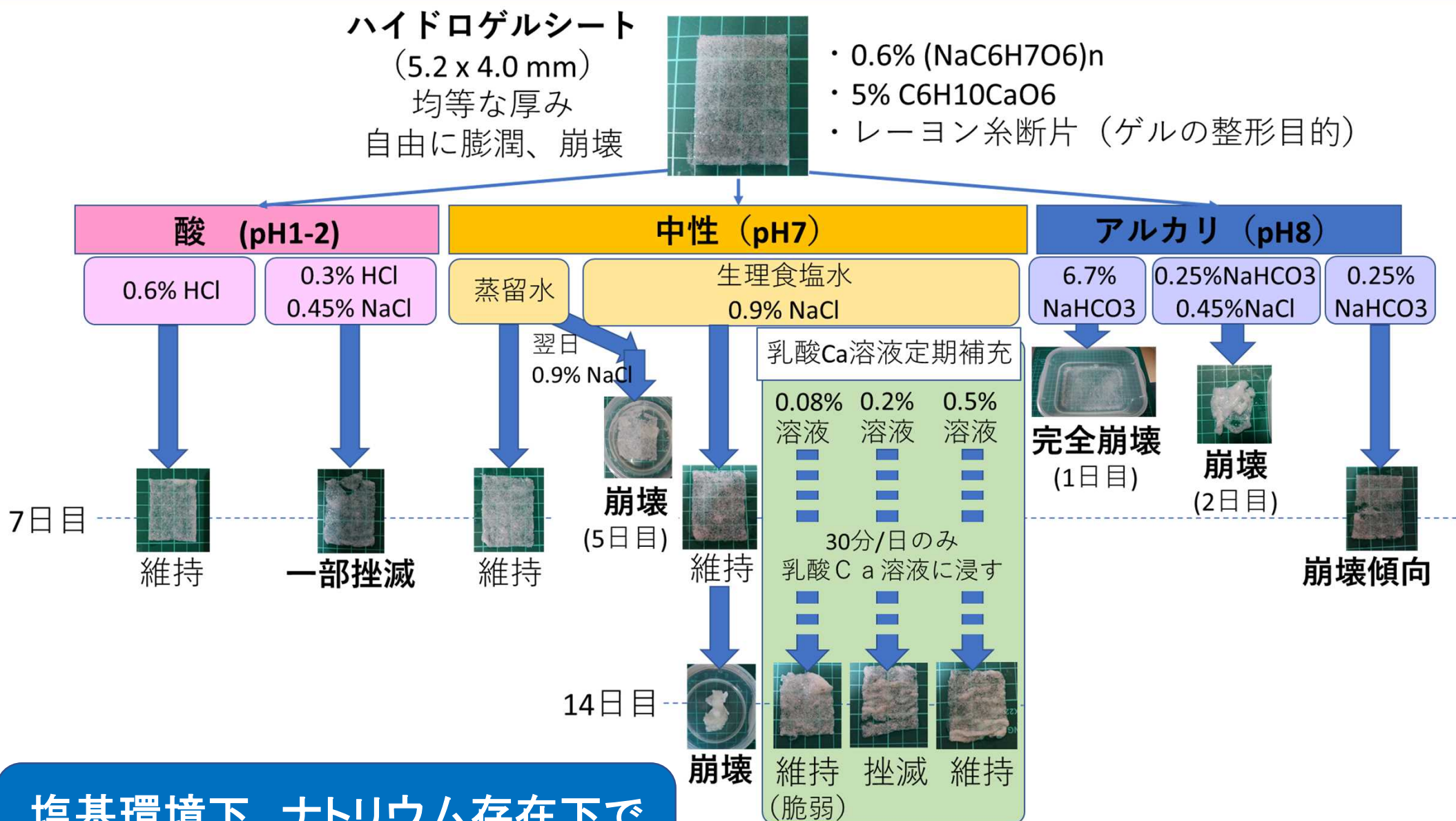
2剤局注による手間？

- ・長時間の粘膜挙上→結果的に局注回数は変わらない可能性
- ・局注機能をもつナイフ

新規ゲルに求められる条件

- ① 内視鏡専用の局注針で、容易に粘膜下層に供給可能。
- ② 粘膜下層内に停留し、粘膜を良好に挙上させ、すぐに溶解・脱落しない。
- ③ 内視鏡治療を妨げない。
- ④ 消化酵素により溶解しない。
また消化酵素に対する遮蔽効果を有する。
- ⑤ 胃酸(pH1-2)や十二指腸内の膵液(pH8.5)による酸塩基の環境に耐えうる。
- ⑥ 組織治癒の妨げない。
あるいは潰瘍治癒を促進する。

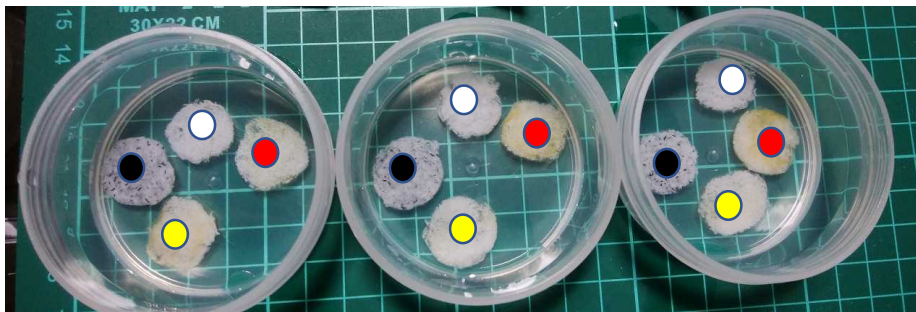
単純なアルギン酸ハイドロゲルの酸・塩基耐久性試験



化合物Xの有用性

化合物X

- 無添加
- 0.25%
- 0.5%
- 1.0%

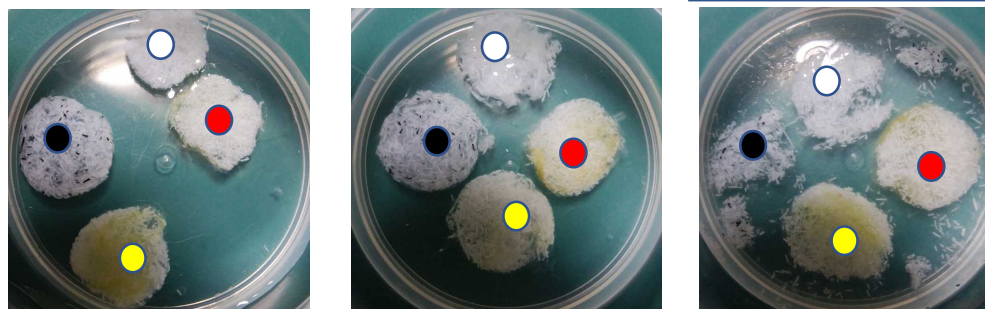


0.6% HCl
0.9%NaCl(PH1-2)

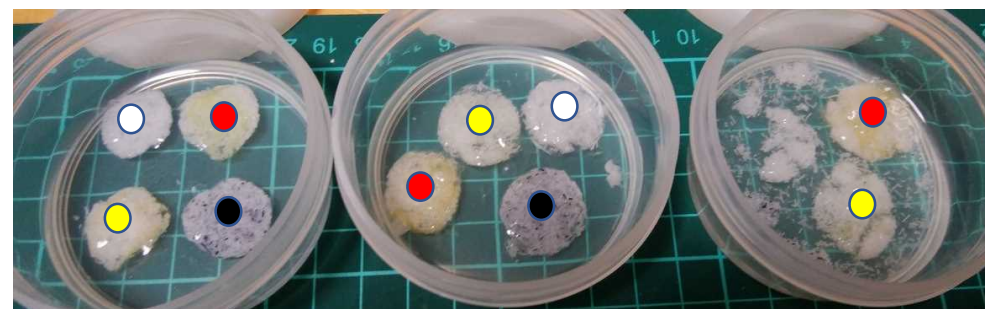
0.9%NaCl
(pH7)

0.25%NaHCO3
0.9%NaCl (pH8)

6日目



14日目



塩基環境下で、**化合物X**無添加と低濃度ゲルが**崩壊**

アルギン酸 ナトリウム (リフタルK)	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%	0.6%
化合物X 乳酸Ca	0 5%	0.5% 5%	1% 5%	1.5% 5%	2% 5%	2% 3%	2% 1%	2% 0.1%

Day 0

0.5%NaHCO₃, 0.9%NaCl, 2%パンクレアチン(pH 8)

Day 4

崩壊

Day 6

崩壊

Day 7

半崩壊

Day 8

崩壊 崩壊

Day 23

維持 維持 維持 維持(脆弱)

化合物X濃度

低いと崩壊

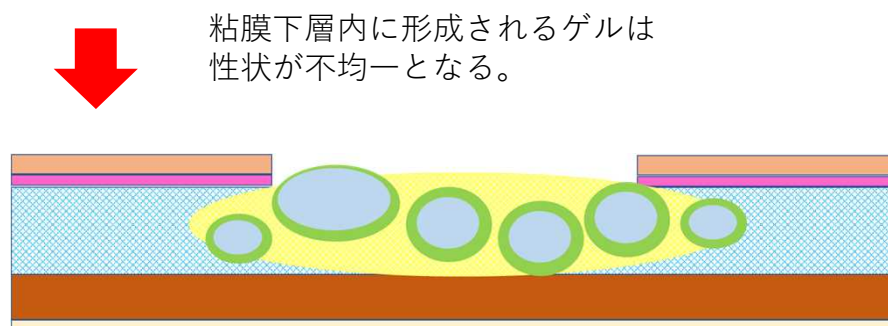
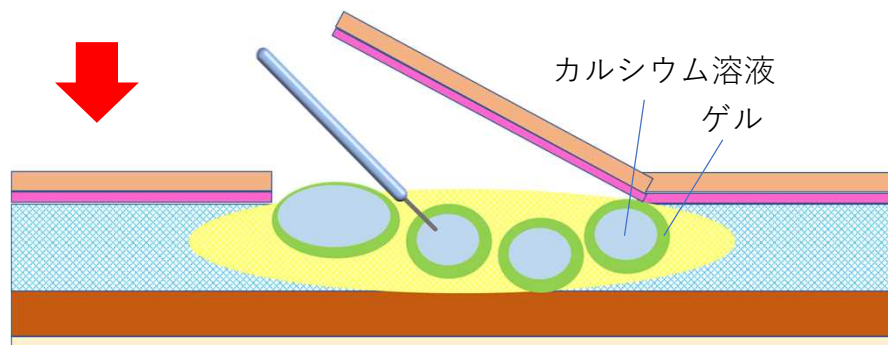
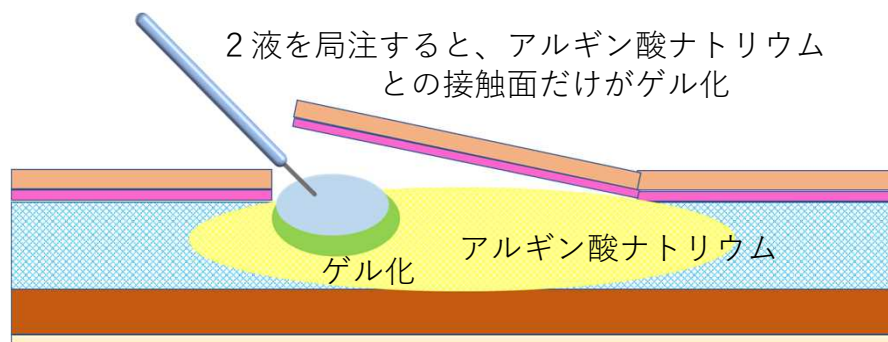
高いほど柔軟

乳酸Ca濃度

低いと崩壊

ゲルの均一性の問題

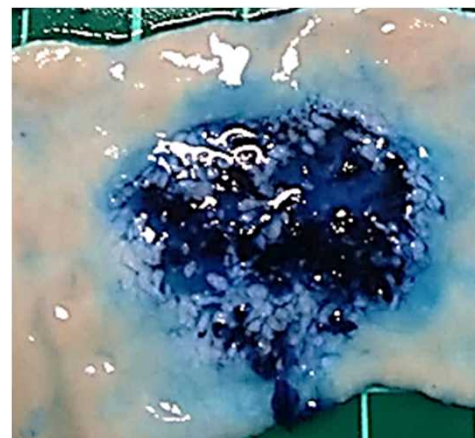
- 1 液：アルギン酸ナトリウム
2 液：化合物X配合カルシウム溶液の場合



不均一なゲル化

内視鏡治療時の切りづらさ

脆弱で不十分な潰瘍保護効果



豚腸を利用したESDモデル
潰瘍に残存するゲルが
ダマになり不均一

①内視鏡治療に最適な粘弾性

②均一なゲル化

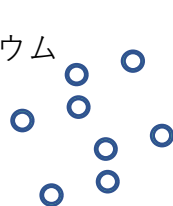
臨床応用を目指すうえで解決すべき課題

炭酸カルシウム

カルシウム塩の中でも**非常に溶解度が低い**

アルギン酸ナトリウムに混ぜても、カルシウムイオンが遊離しない。よって、アルギン酸ナトリウム中に均一に分布させることが可能。

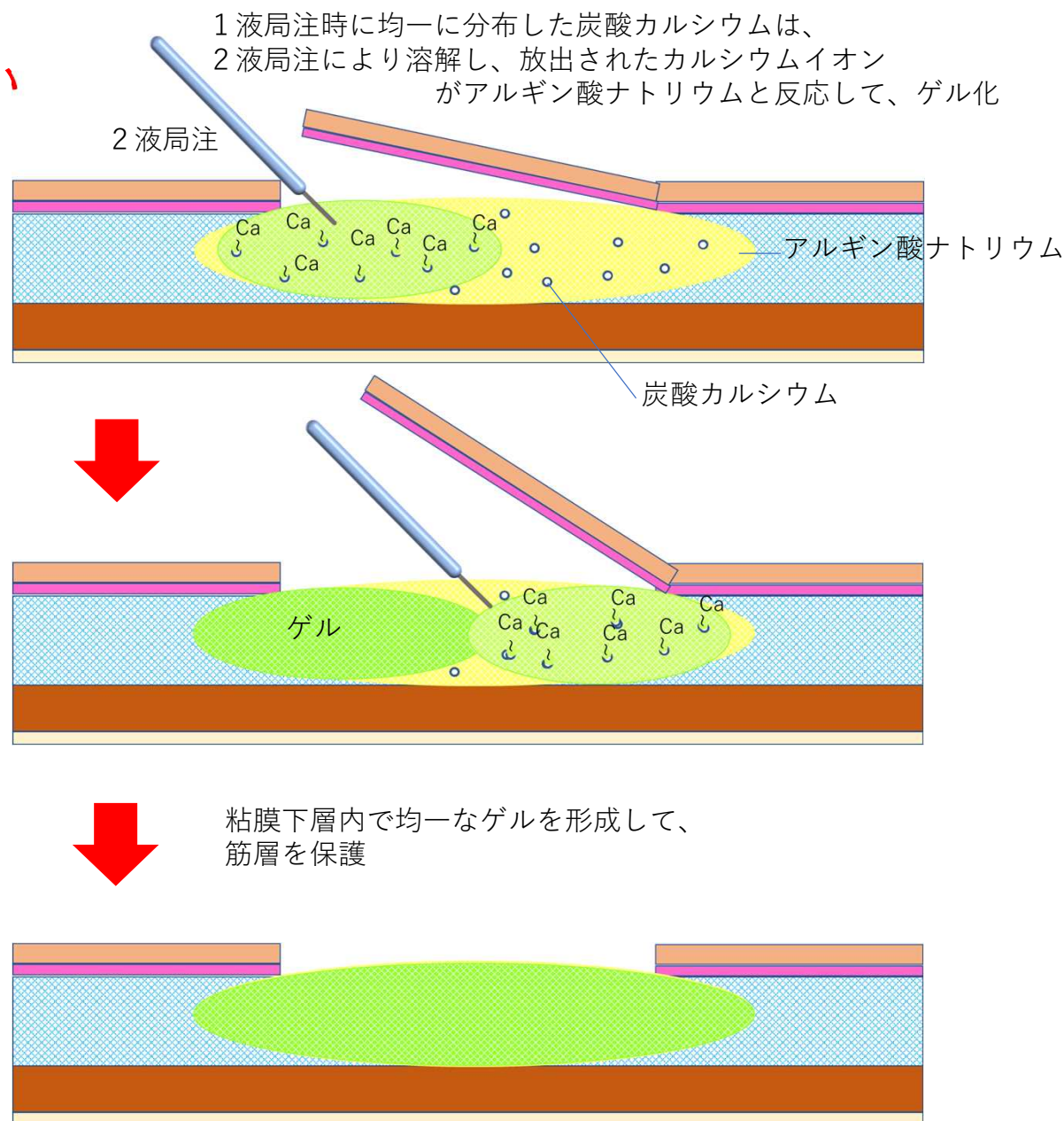
炭酸カルシウム



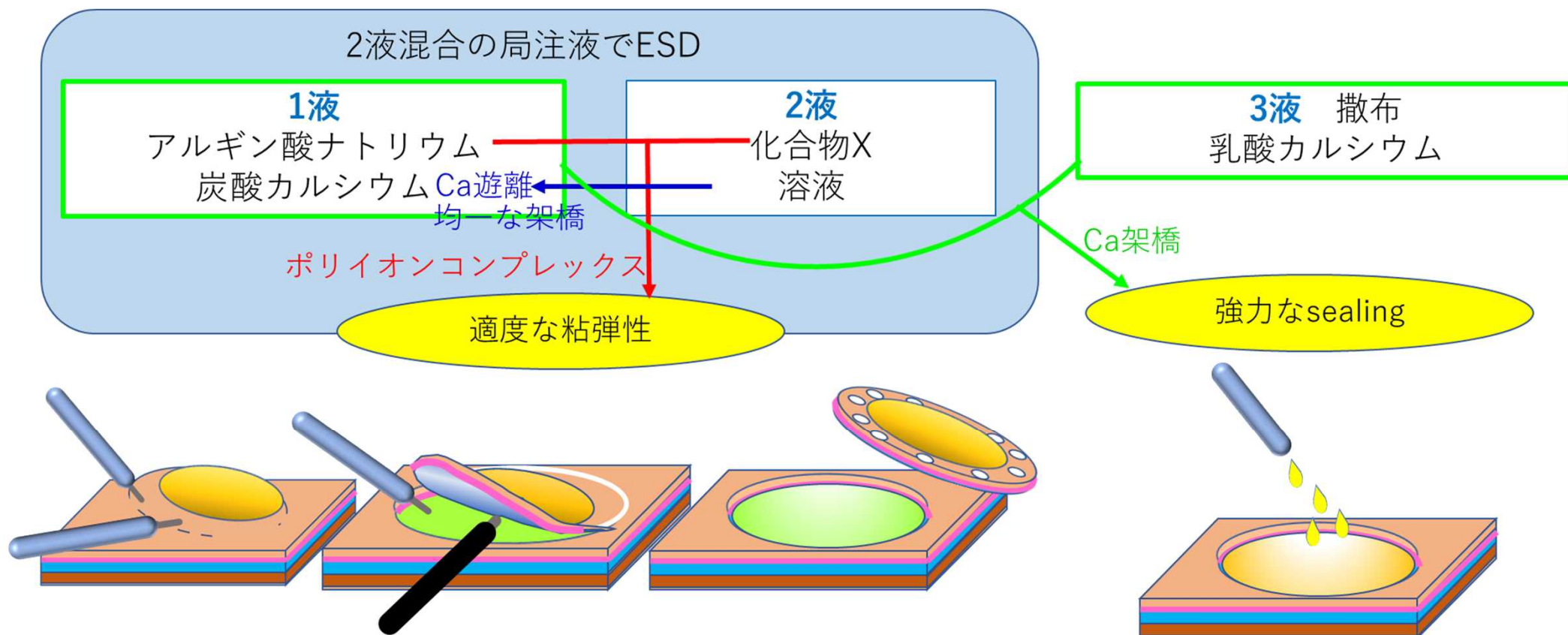
第2液の影響でカルシウムイオンが遊離しはじめてアルギン酸ナトリウムと反応

→ 均一なゲル化を実現

- 1 液：アルギン酸ナトリウム + 炭酸カルシウム
- 2 液：**化合物X**溶液の場合

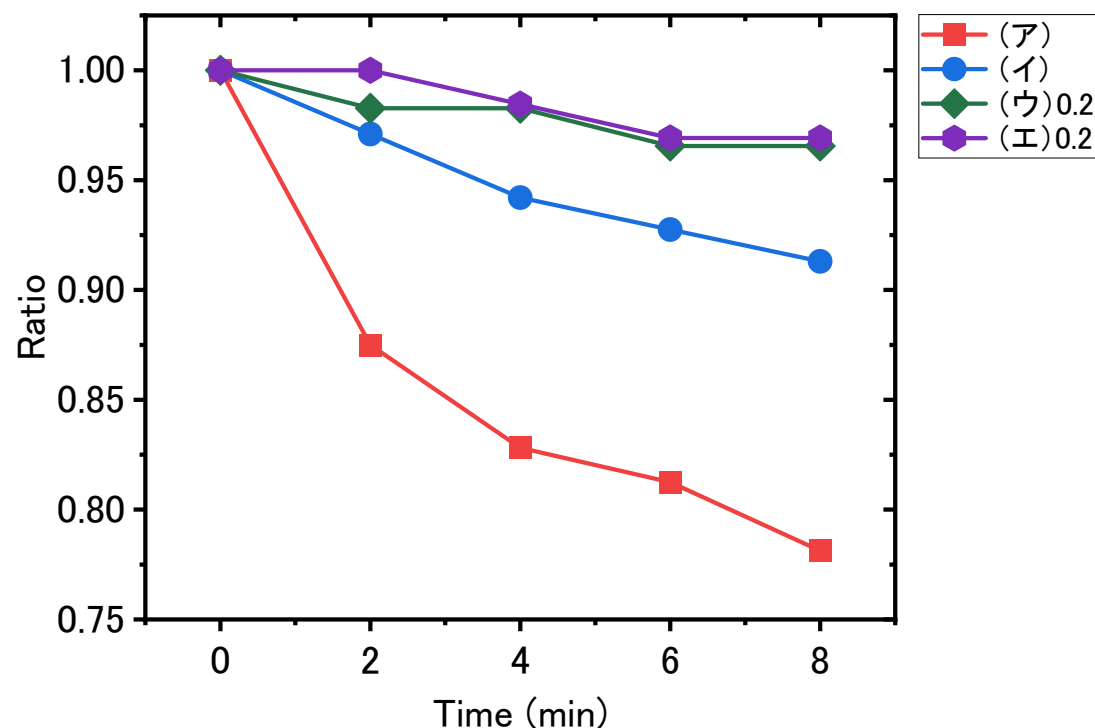
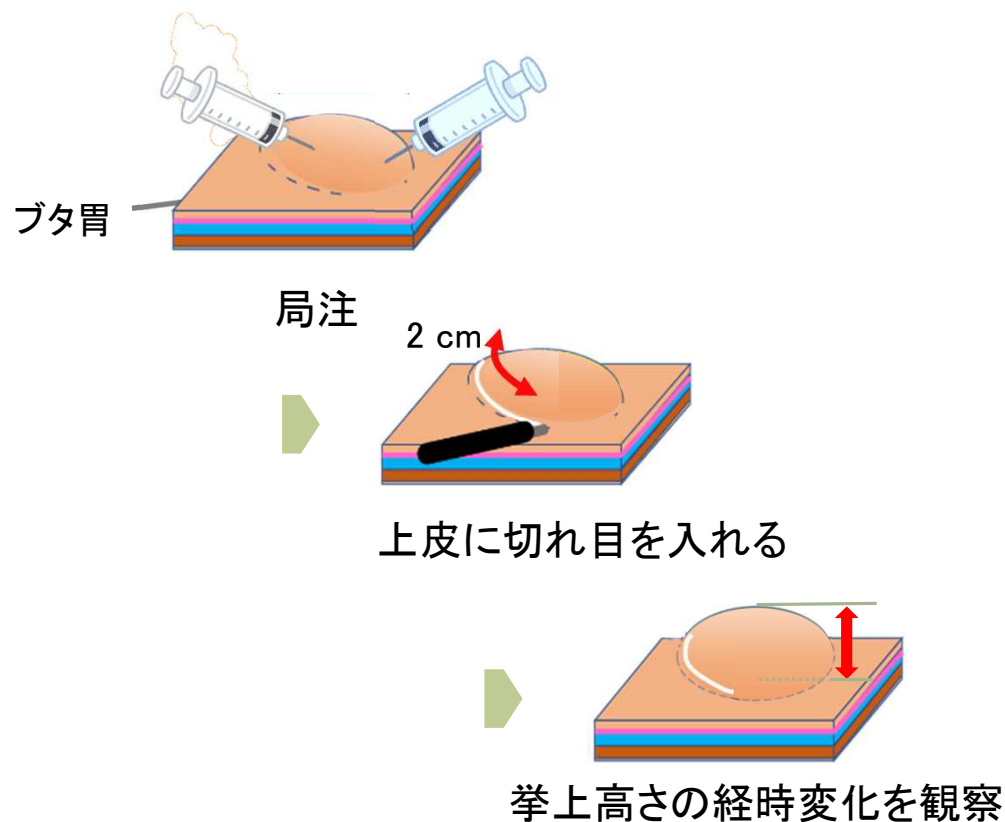


新規ゲルの使用方法



新規ゲルの効果実証①

粘膜挙上効果検証試験



ゲル化が挙上維持に効果的

◎ サンプル

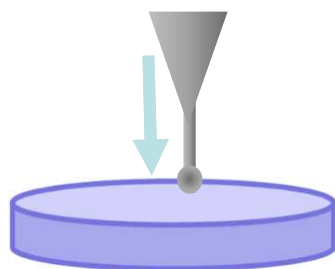
- (ア) 1液(4.5 ml): アルギン酸Na
- (イ) 1液(3 ml): アルギン酸Na 2液(1.5 ml): 乳酸Ca水溶液
- (ウ) 1液(3 ml): アルギン酸Na+炭酸Ca(0,0.1,0.2 wt%) 2液(1.5 ml): 化合物Xなし
- (エ) 1液(3 ml): アルギン酸Na+炭酸Ca(0,0.1,0.2 wt%) 2液(1.5 ml): 化合物X

新規ゲルの効果実証②

均一性検証試験

◎ 実験手法

力学試験機を用い、
作成したサンプル
の表面の硬さを
複数個所測定する。
ヘルツモデルを用い、
サンプル硬さ(弾性率)
を求める。



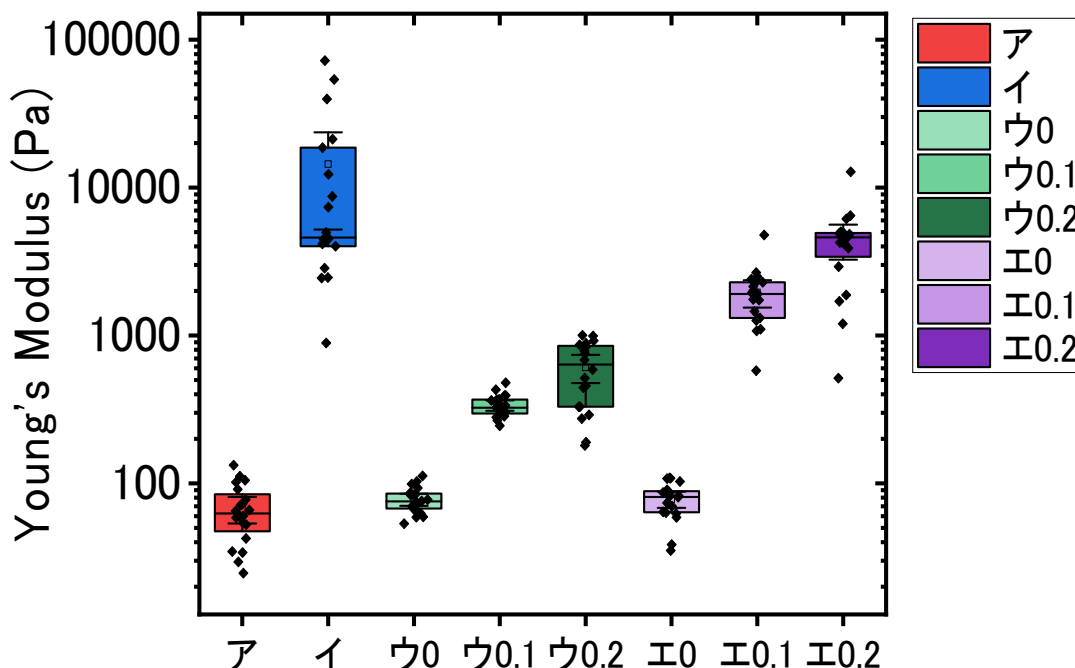
R= 1 mm
V= 1 mm/min
T= RT
N= 19~20

ヘルツの弾性接触理論より、

$$F = E \frac{4}{3} \frac{1}{(1 - p^2)} R^{\frac{1}{2}} I^{\frac{3}{2}}$$

F: 強さ
E: 弾性率
p: ポアソン比 (=0.5)
R: 球体半径
I: 移動量

■ 硬さ(ヤング率)とそのばらつき



炭酸カルシウムによる均一性を証明

◎ サンプル

- (ア) 1液(2 ml): アルギン酸Na
- (イ) 1液(2 ml): アルギン酸Na 2液(1 ml): 乳酸Ca水溶液
- (ウ) 1液(2 ml): アルギン酸Na + 炭酸Ca (0,0.1,0.2 wt%) 2液(1 ml): 化合物Xなし
- (エ) 1液(2 ml): アルギン酸Na + 炭酸Ca (0,0.1,0.2 wt%) 2液(1 ml): 化合物X

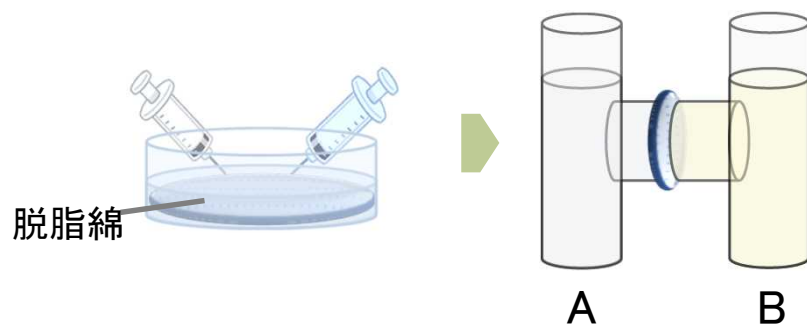
新規ゲルの効果実証③

遮蔽効果検証試験

目的: ゲルが、潰瘍保護剤として、体内の環境下で酵素の透過を防げるか否かのを検討する。

◎ 実験手法

一方には生理食塩水、もう一方には生理食塩水に膵液酵素を入れた水槽をゲルで隔て、一定時間ごとに溶液の吸光度(280 nm)を測ることで、酵素がゲルを通過した量の経時変化を得る。



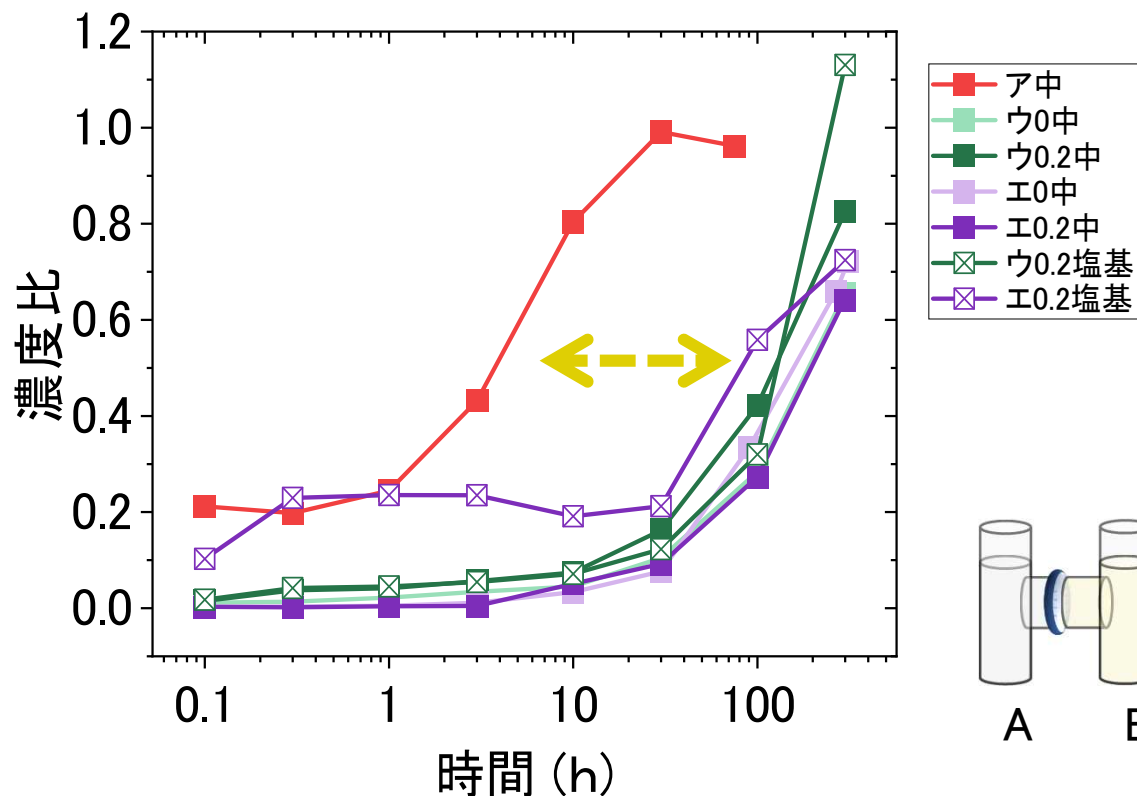
A: 中性溶液(生理食塩水)
塩基性溶液(NaHCO_3 0.03M 等張液)

B: 中性溶液(生理食塩水)
: 塩基性溶液(NaHCO_3 0.03M 等張液)
+
パンクレアチン
(膵液に含まれる多種の酵素の混合物)

◎ サンプル

- (ア) 1液(2 ml): アルギン酸Na
- (イ) 1液(2 ml): アルギン酸Na 2液(1 ml): 乳酸Ca水溶液
- (ウ) 1液(2 ml): アルギン酸Na + 炭酸Ca (0,0.1,0.2 wt%) 2液(1 ml): 化合物Xなし
- (エ) 1液(2 ml): アルギン酸Na + 炭酸Ca (0,0.1,0.2 wt%) 2液(1 ml): 化合物X

■ 2相の酵素濃度比の時間変化

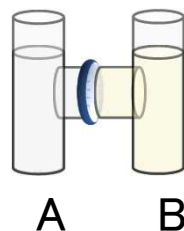


局注液表面をゲル化



酵素透過が遅くなる

ゲル化は、消化酵素の
侵襲を防ぐのに効果的



濃度比 = (A: 等張液相吸光度 / B: パンクレアチン相吸光度)

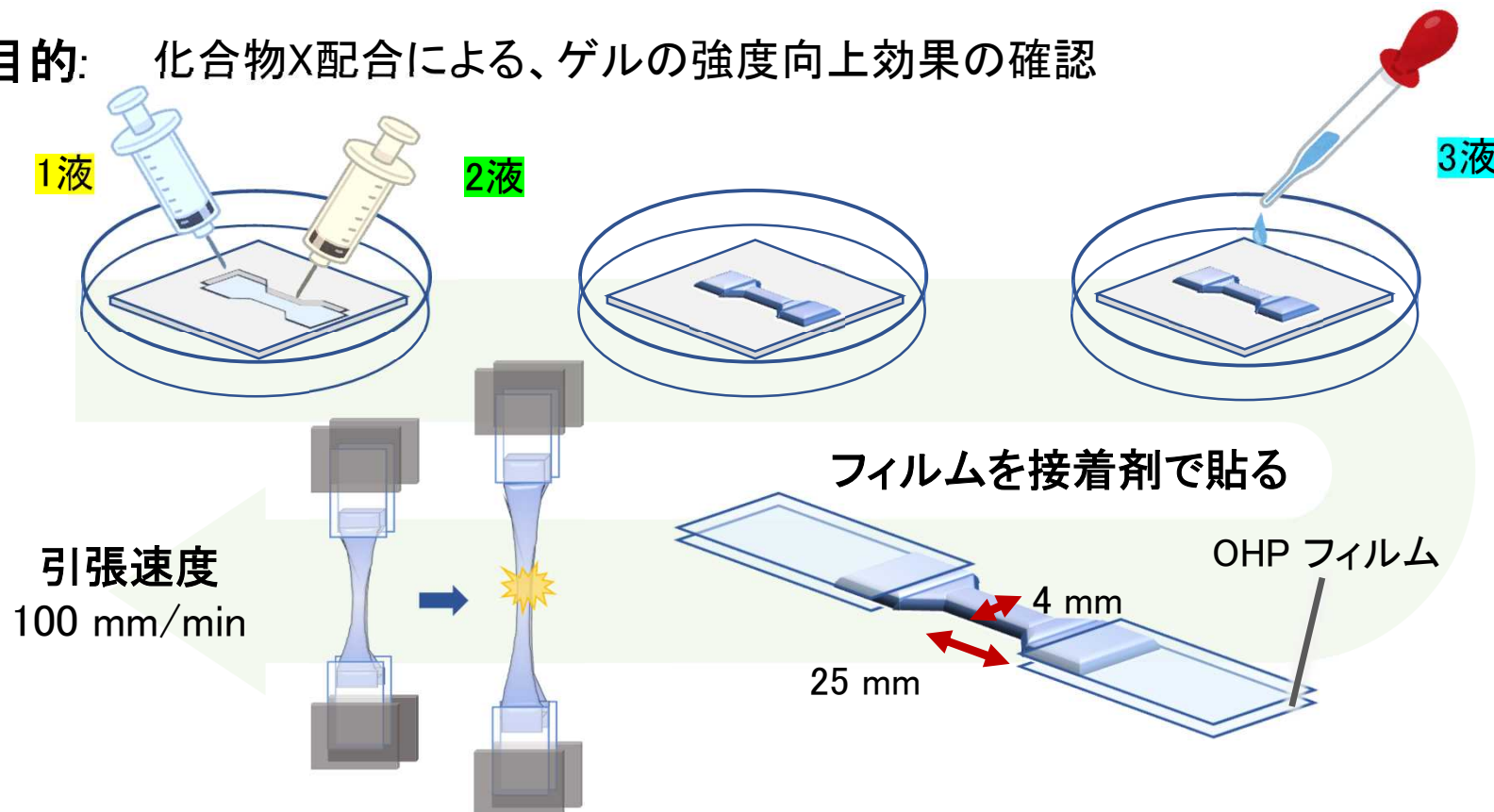
◎ サンプル

- (ア) 1液(2 ml): アルギン酸Na
- (イ) 1液(2 ml): アルギン酸Na 2液(1 ml): 乳酸Ca水溶液
- (ウ) 1液(2 ml): アルギン酸Na + 炭酸Ca (0, 0.1, 0.2 wt%) 2液(1 ml): 化合物Xなし
- (エ) 1液(2 ml): アルギン酸Na + 炭酸Ca (0, 0.1, 0.2 wt%) 2液(1 ml): 化合物X

新規ゲルの効果実証④

引張試験

目的: 化合物X配合による、ゲルの強度向上効果の確認

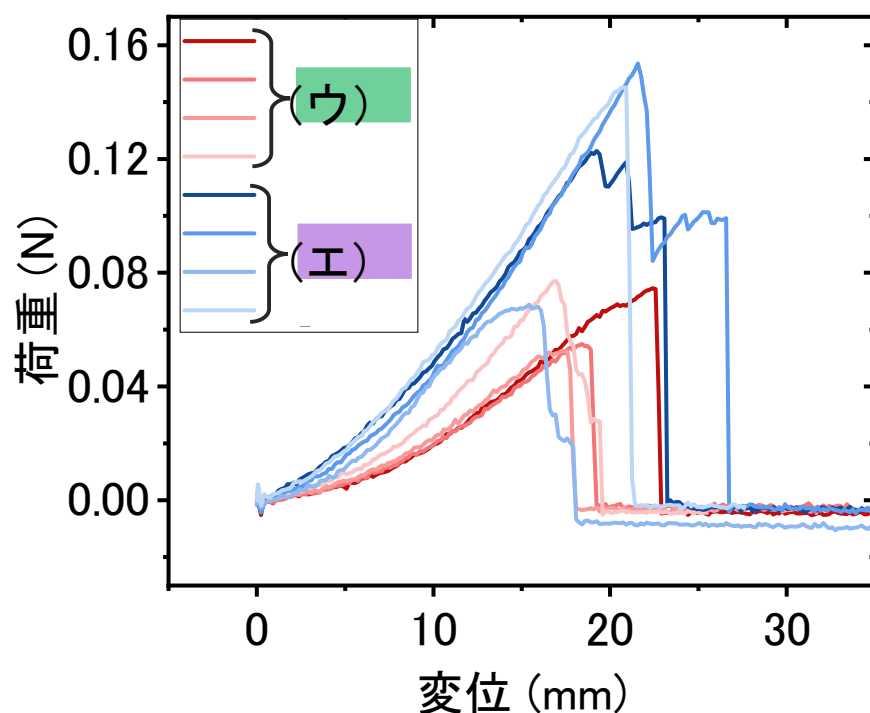


サンプル

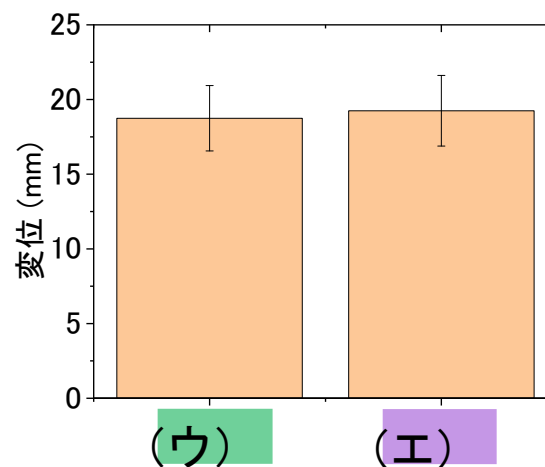
- | | | |
|--------------------------------|--------------------|------------|
| ■ (ウ) 1液(2 ml): アルギン酸Na + 炭酸Ca | ■ 2液(1 ml): 化合物Xなし | ■ 3液: 乳酸Ca |
| ■ (エ) 1液(2 ml): アルギン酸Na + 炭酸Ca | ■ 2液(1 ml): 化合物X | ■ 3液: 乳酸Ca |

(※) アルギン酸Na: アルギン酸ナトリウム(0.6 wt%), 炭酸Ca: 炭酸カルシウム(0.2 wt%), 酢酸 (2 wt%), 化合物X (2 wt%), 乳酸Ca: 乳酸カルシウム(3 wt%)

(ウ) 1液(2 ml) : アルギン酸Na + 炭酸Ca 2液(1 ml) : 化合物Xなし 3液 : 乳酸Ca
(エ) 1液(2 ml) : アルギン酸Na + 炭酸Ca 2液(1 ml) : 化合物X 3液 : 乳酸Ca



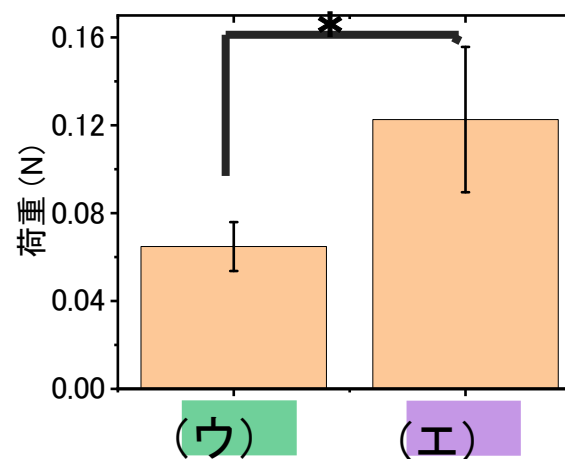
破断時の変位(しなやかさ)



ゲルを一定速度で
引張して破断する
までのゲルの伸び

有意差なし
($p = 0.398$)

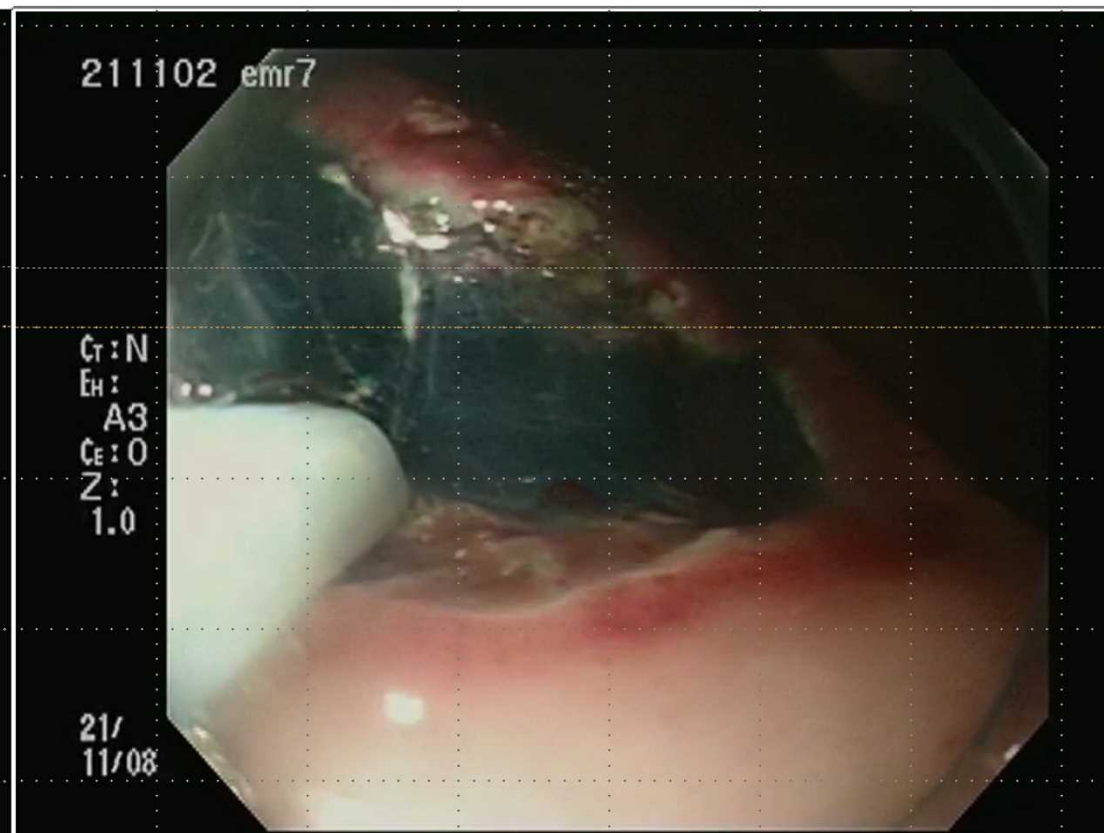
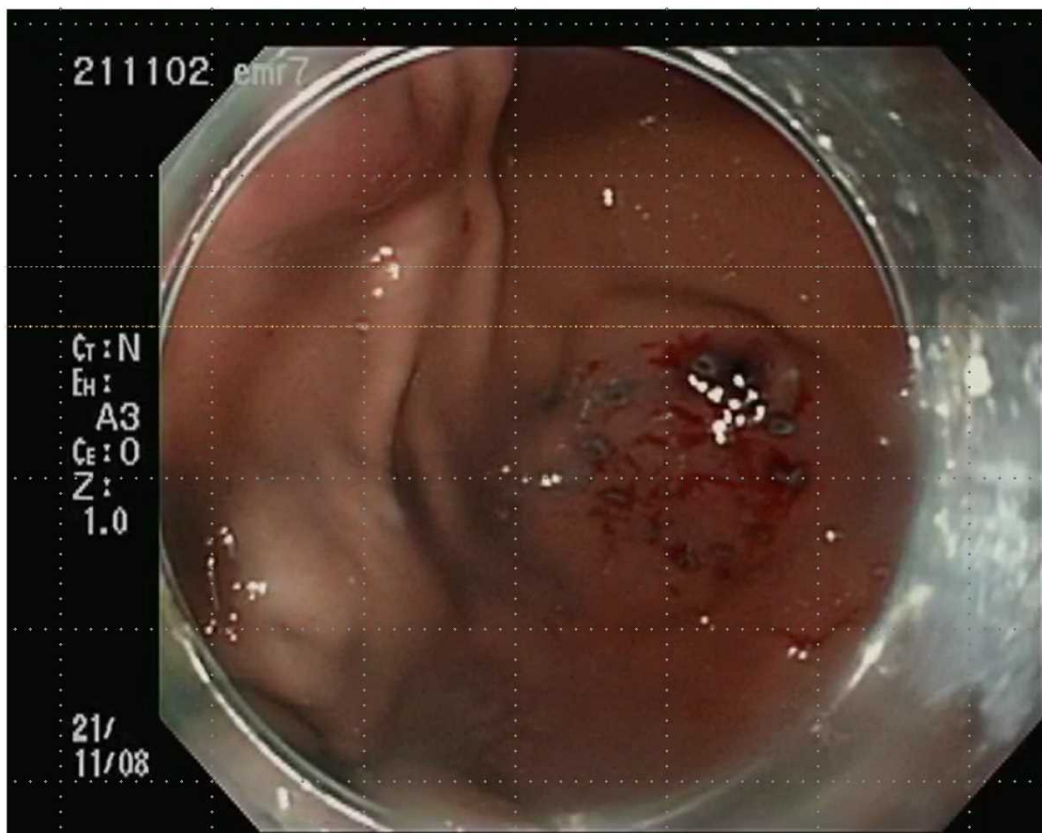
破断時の荷重(強さ)



ゲルを一定速度で
引張して破断した時に
ゲルにかかっている力

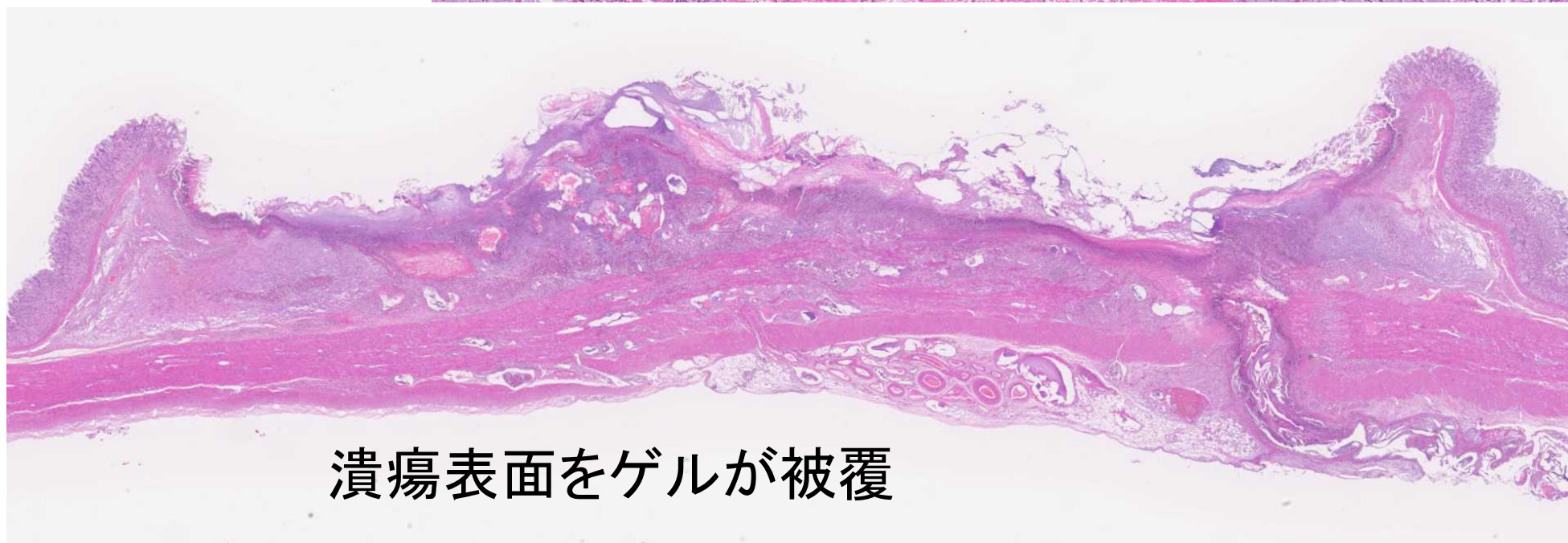
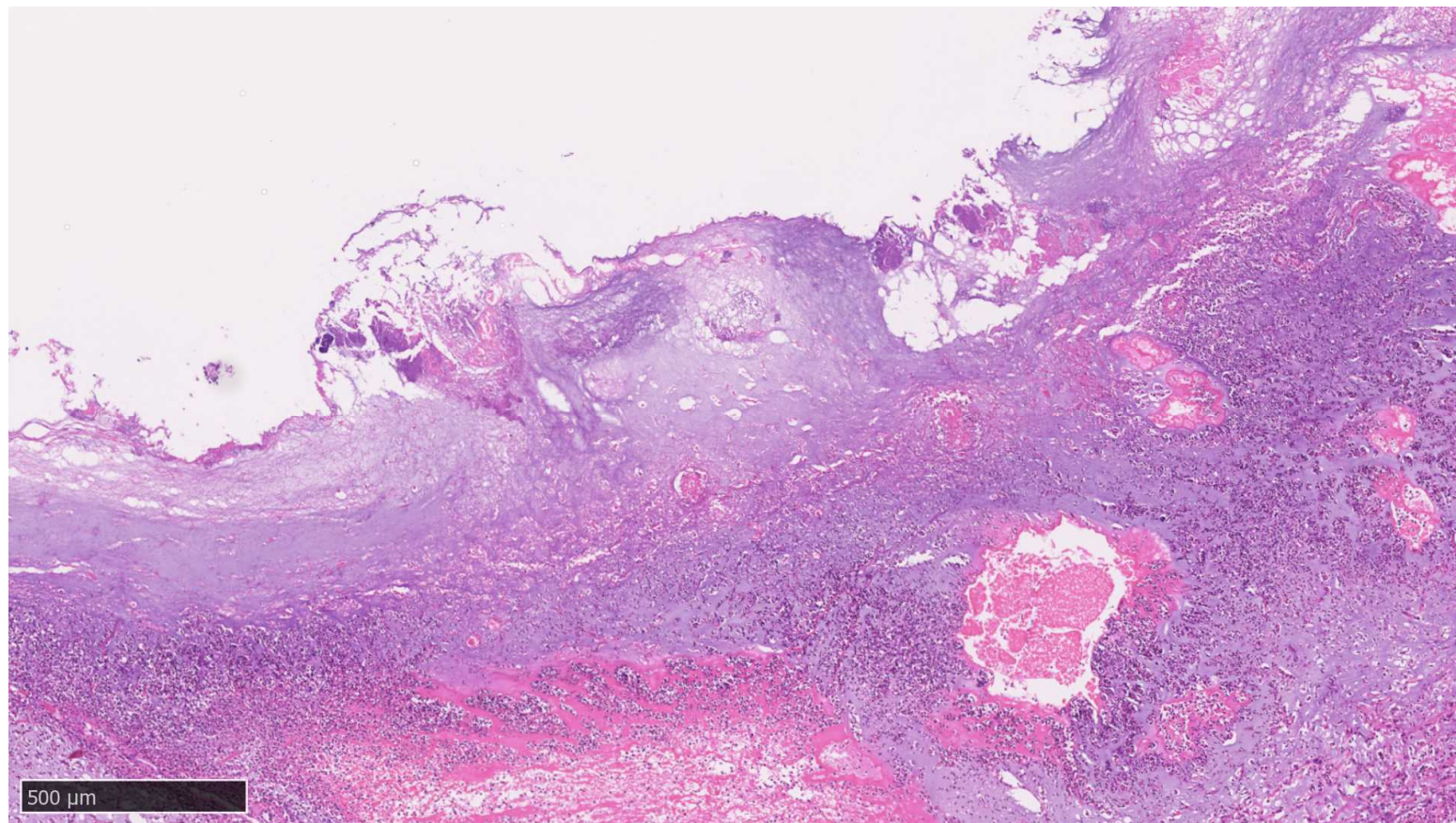
有意差あり
($p = 0.014$)

新規ゲルの効果実証⑤ 生体豚での検証(胃)





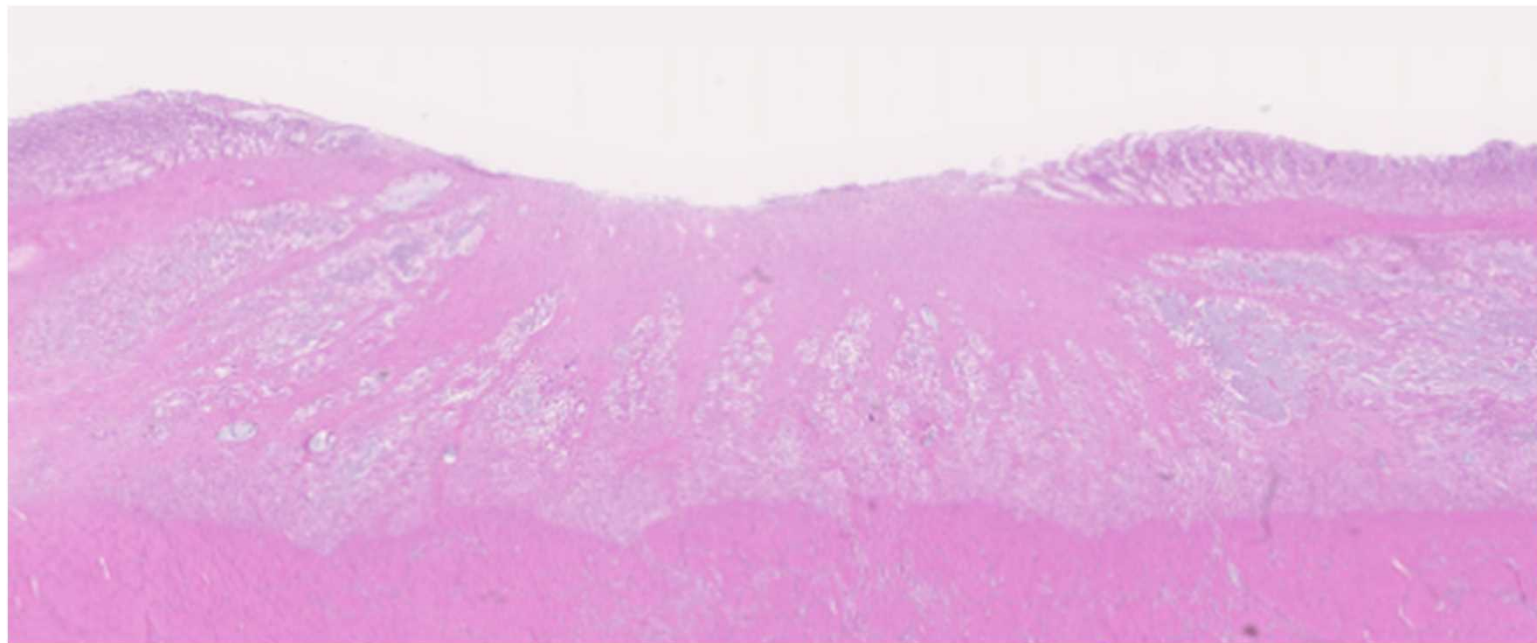
ESD3日目



潰瘍表面をゲルが被覆



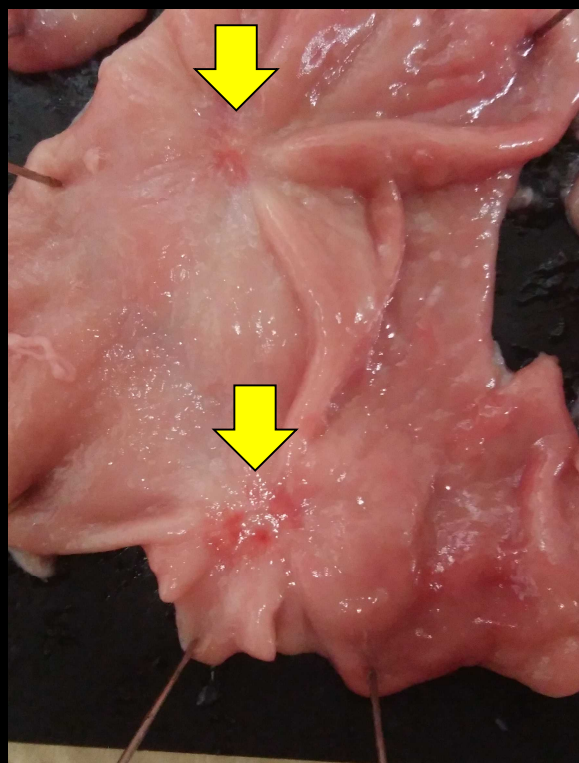
ESD3週間目



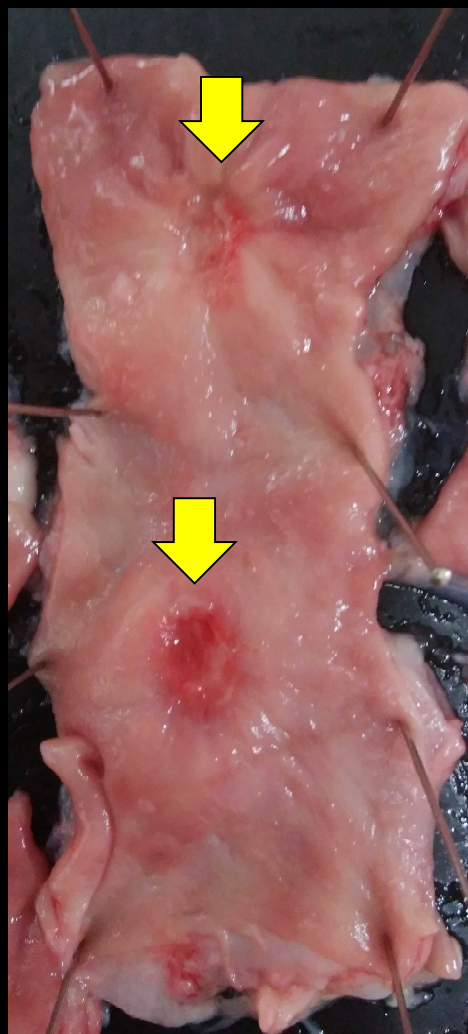
表面のゲルは消失、膠原線維増生し治癒へ

10 mm

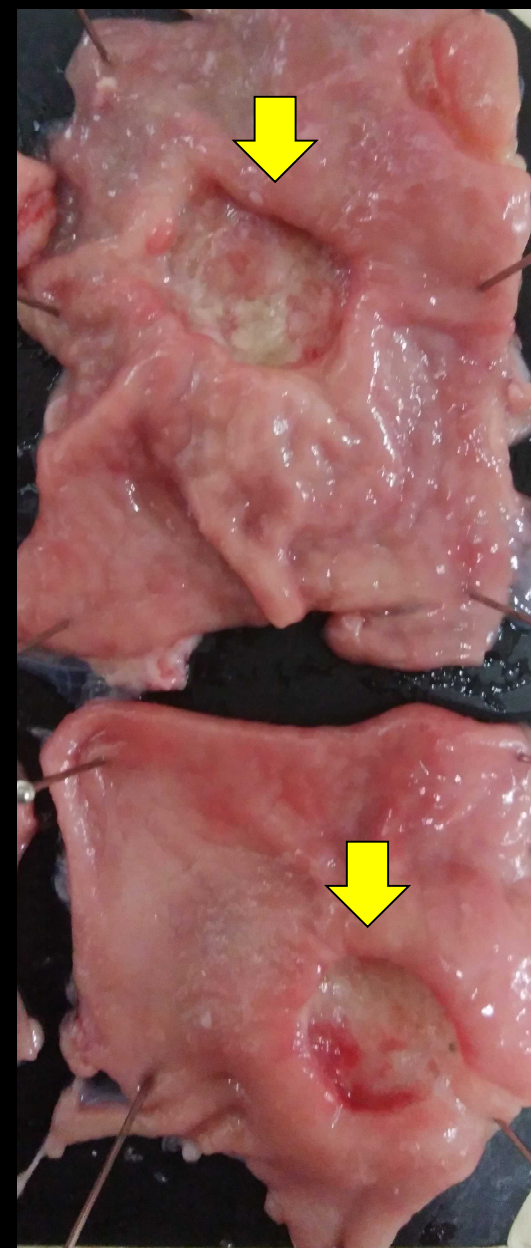
ESD3週間目



2週間目



1週間目



上段
従来局注液

下段
新規ゲル

ESD3週間目

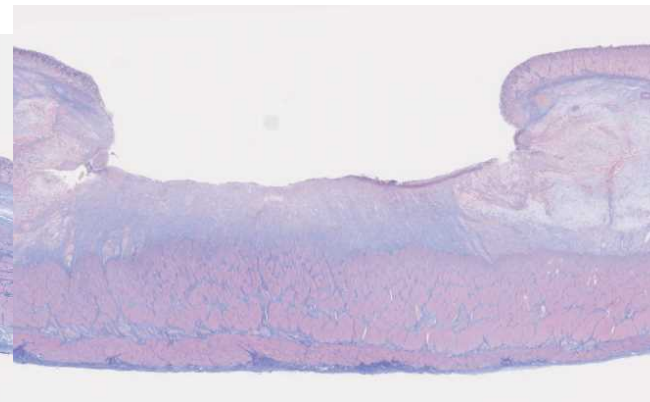
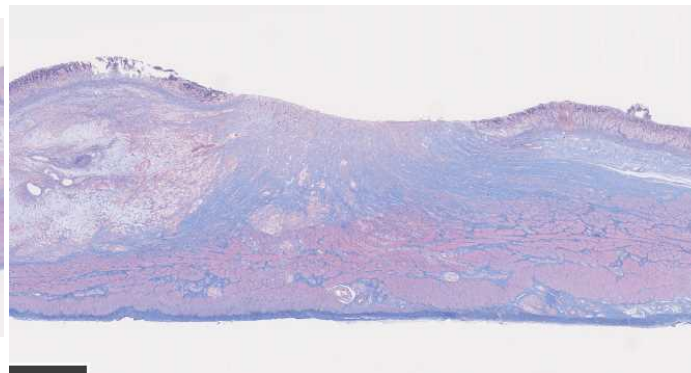
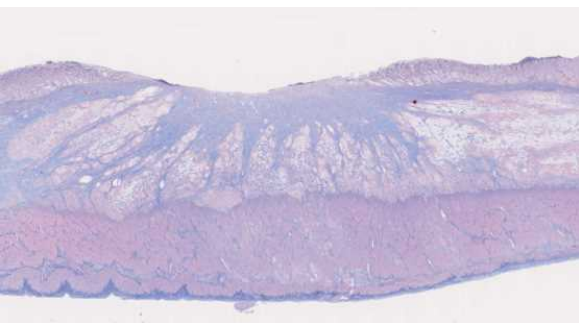
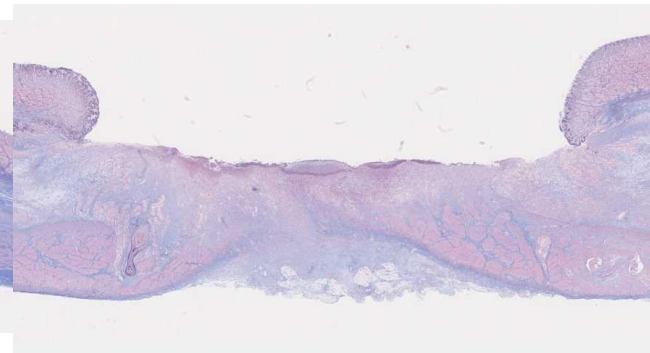
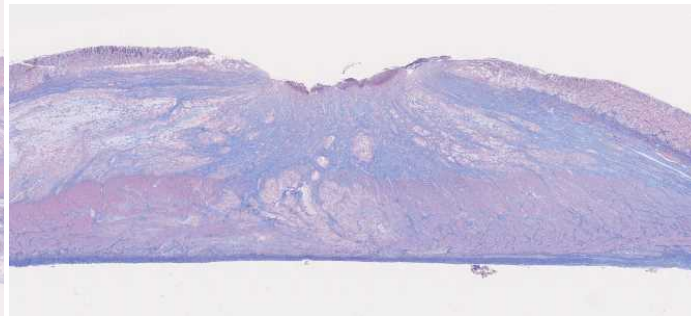
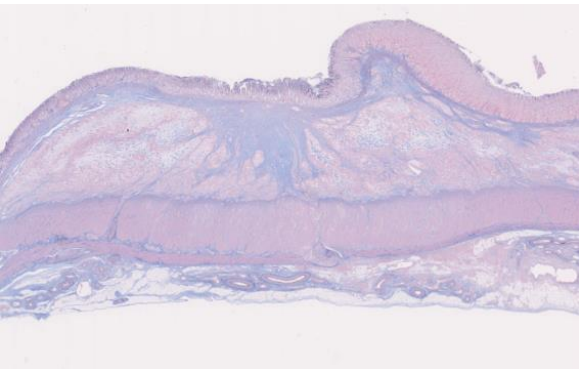
2週間目

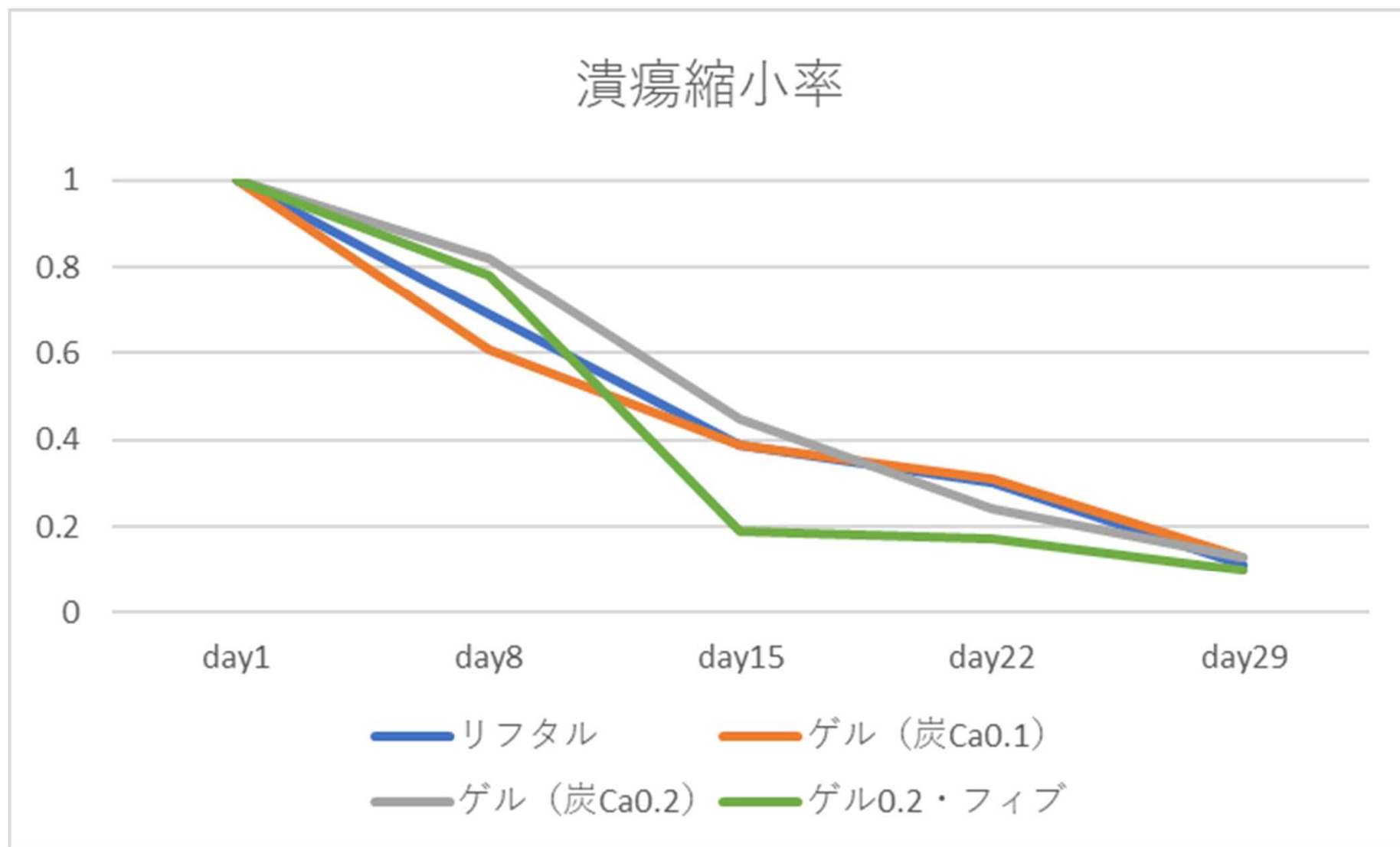
1週間目

E-Ma

上段
従来局注液

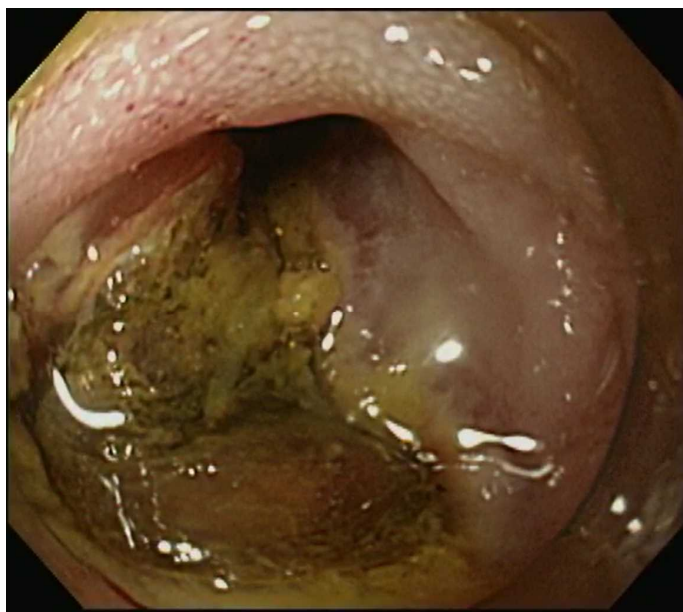
下段
新規ゲル



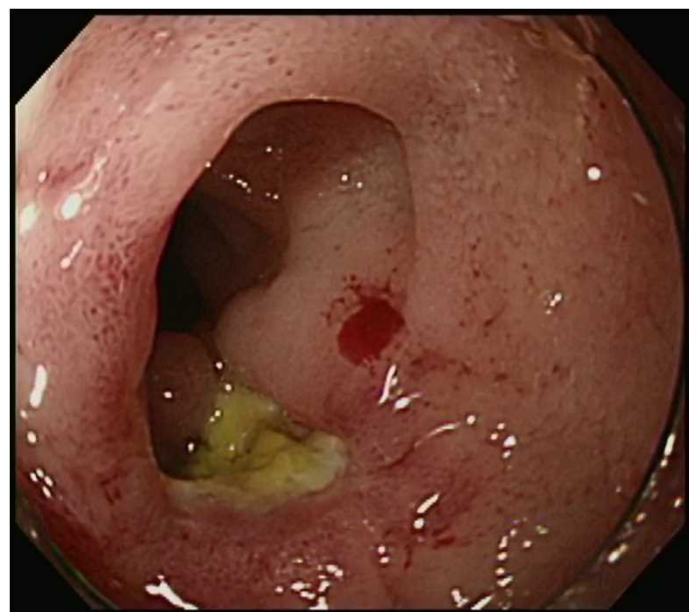


新規ゲルは治療後治癒過程に影響を及ぼさない
潰瘍治癒促進物質をゲル内に配合することで、早期の潰瘍縮小が期待できる

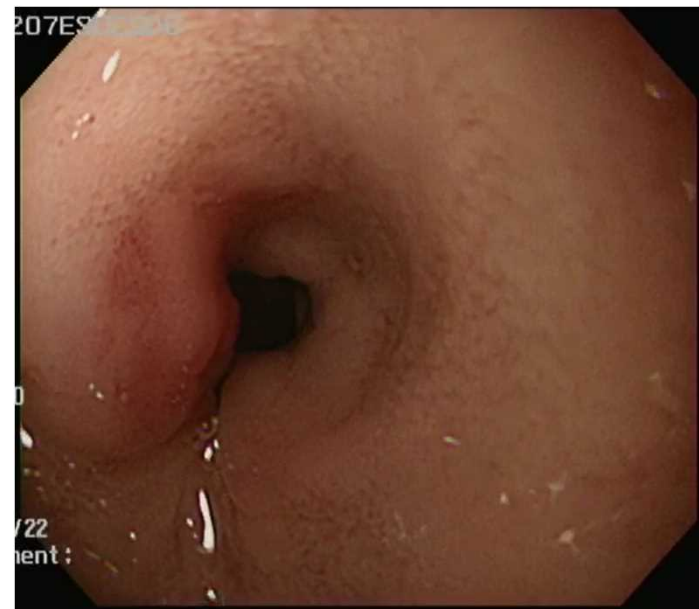
新規ゲルの効果実証⑥ 生体豚での検証(十二指腸)



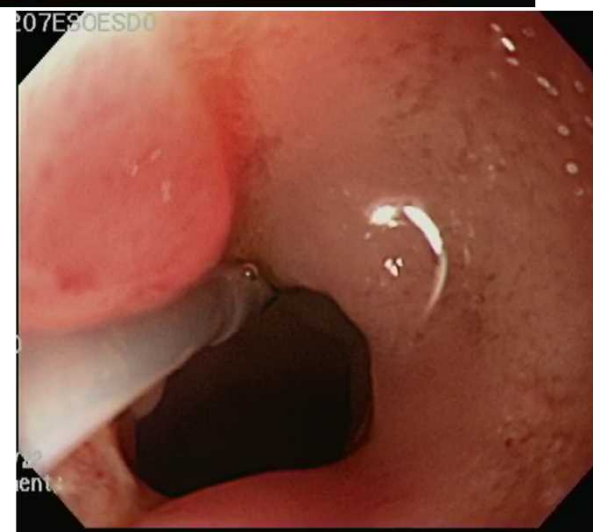
1日目



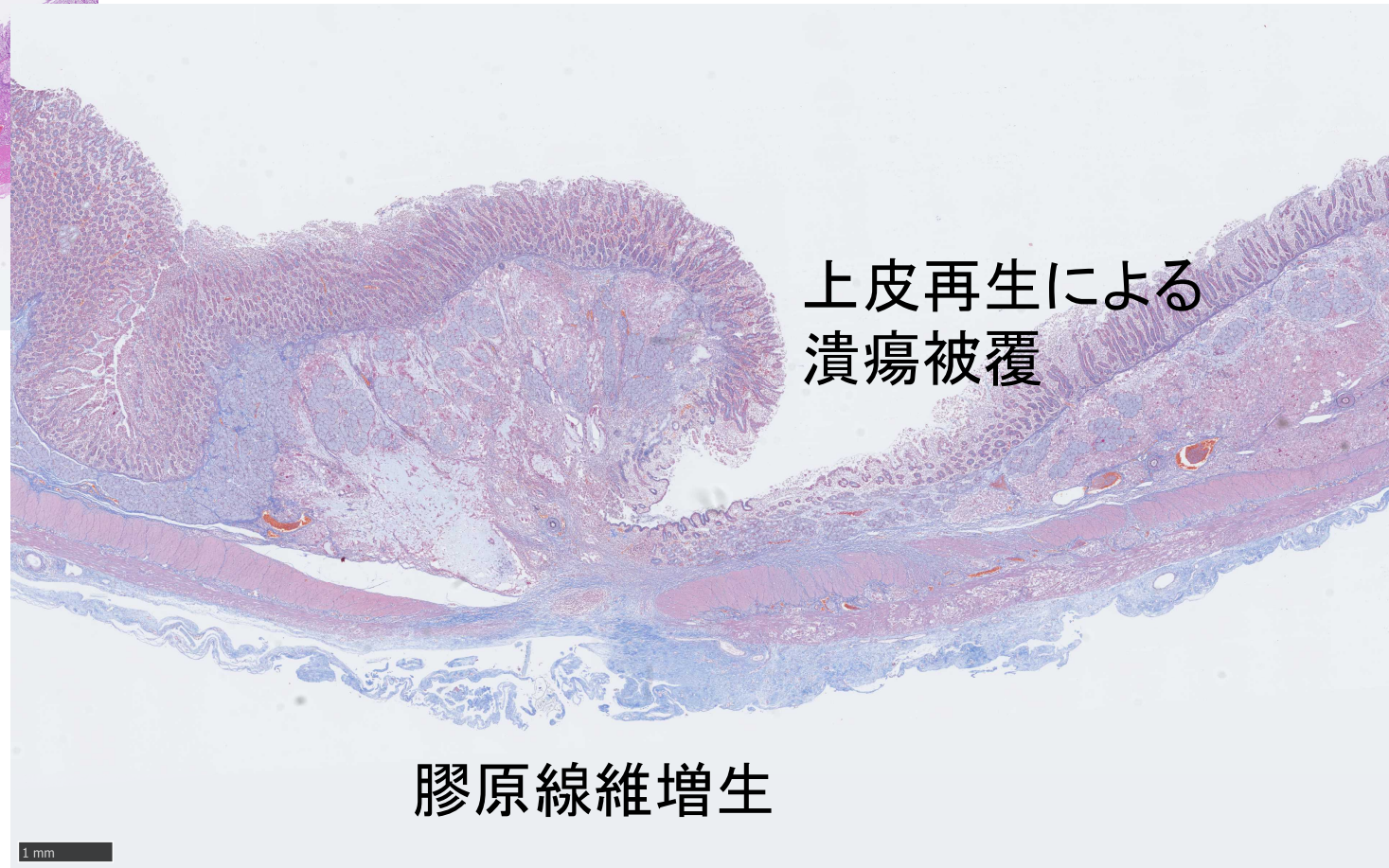
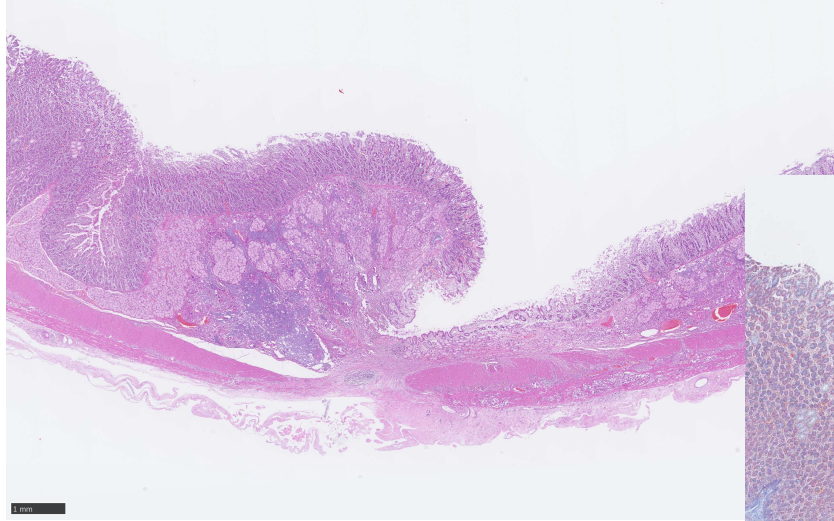
1週目



2週目



4匹でESDあるいはhybrid EMR成功
全例、3週目の解剖日まで遅発穿孔なく生存



上皮再生による
潰瘍被覆

膠原線維増生

3週目において良好な組織治癒

新技術の開発により実現する可能性

- 十二指腸ESDの安全性向上、簡便化
施行可能施設が増加(地元での診療完結)
- 胃(大腸)の処置困難部のESDを簡便化
- 初学者や海外の内視鏡医の手技安全性向上

* 海外の需要

実用化に向けた課題

現在までに

- ・Vitro研究によるゲルの特性確認済。
- ・生体豚での実現性確認済。

未解決事項

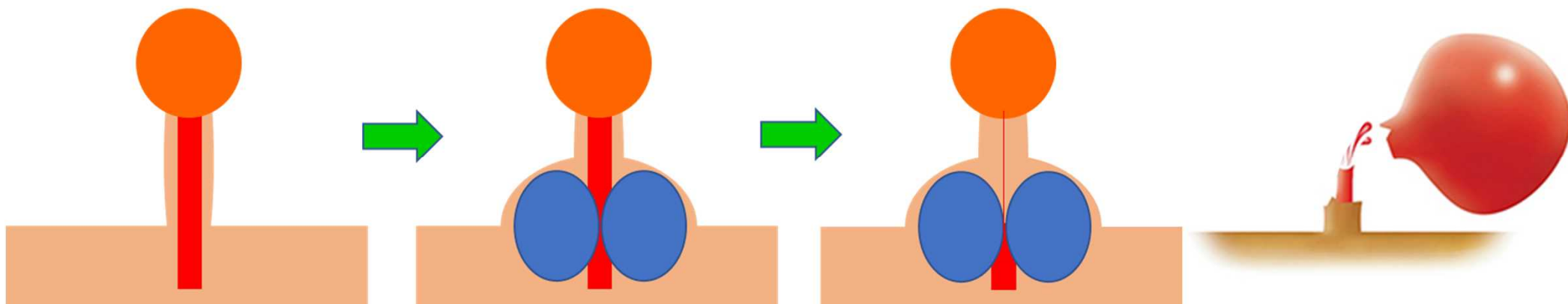
- ・ゲルのテクスチャーはさらに改良余地あり。

今後

- ・有用性を保持したまま、ESD処置に適したテクスチャーを実現
内容物質の条件設定
- ・安全性試験

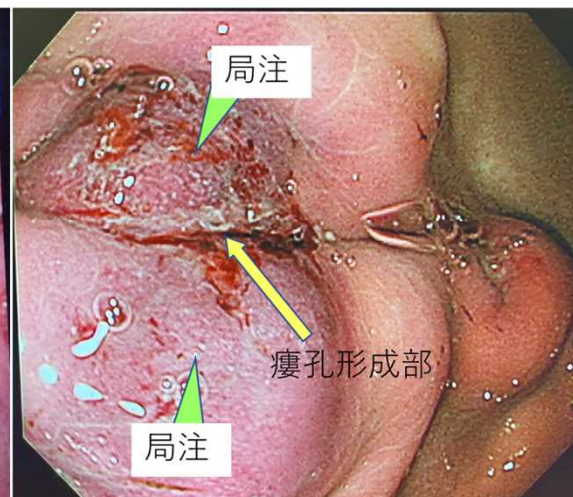
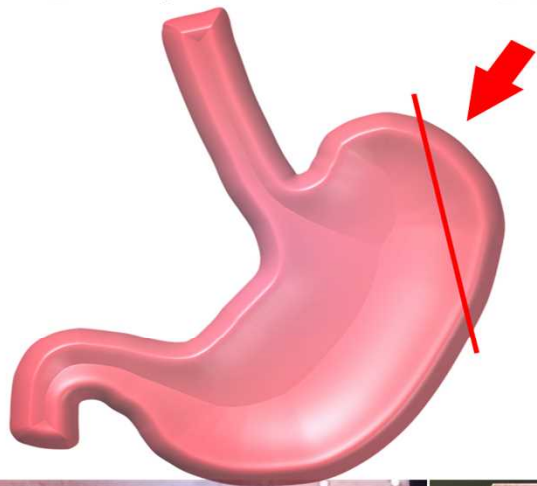
胃・十二指腸ESD以外の想定される用途

- ・大腸ESD
- ・大型ポリープ内視鏡切除時の出血予防

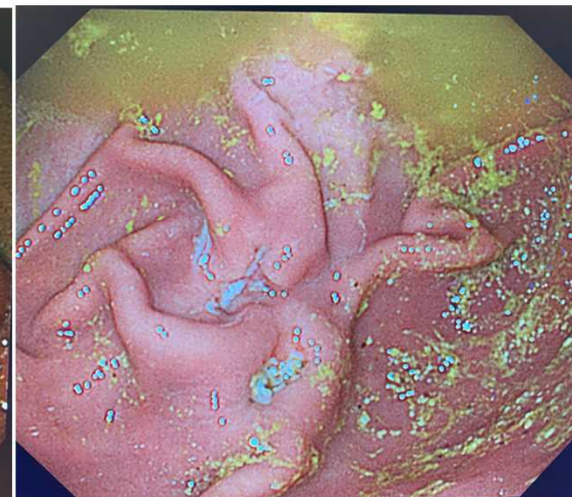


- ・大腸憩室出血に対する止血

・縫合不全(消化管外科手術)に対する局注による 新規瘻孔閉鎖術



翌日



1週間目



3週間目

生体豚4匹で実施、すべて成功

企業への期待

- 非臨床・臨床研究のパートナー企業
- 製剤化技術を有する企業との共同研究
- ESD以外への応用展開を希望する企業との共同研究

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 処置部材形成剤
- 出願番号 : 特願2022-29337
- 出願人 : 北海道大学
- 発明者 : 山本桂子、黒川孝幸、
土洞春菜、渡邊祐介

お問い合わせ先

北海道大学 産学・地域協働推進機構
産学協働マネージャー 砂原 一公

産学・地域協働推進機構ワンストップ窓口

<https://www.mcip.hokudai.ac.jp/about/onestop.html>